THESE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE
PAUL VERLAINE-METZ
Mention : Chimie Moléculaire

UNIVERSITE Paul Verlaine METZ
S.C.D.
Cote S/13 08/22

Par

David THOMAE

SYNTHESE D'AMINO THIOPHENES, SELENOPHENES, THIAZOLES, APPLICATION A LA SYNTHESE D'ANALOGUES HETEROCYCLIQUES DE LA TACRINE

Soutenue le 19 septembre 2008 devant la commission d'examen :

J. LEBRETON	Professeur à l'Université de Nantes (Rapporteur)
F. FABIS	Professeur à l'Université de Caen Basse Normandie (Rapporteur)
G. KIRSCH	Professeur à l'Université Paul Verlaine-Metz (directeur de thèse)
J.L. MARCO CONTELLES	Professeur au Consejo Superior de Investigaciones Cientificas de Madrid.
L. MARTARELLO	Group Leader PET and Radiotracer developpement GSK, London
P. GROS	Directeur de recherche CNRS, Université de Nancy.
D. BAGREL	Professeur à l'Université Paul Verlaine-Metz



AVERTISSEMENT

Cette thèse est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et disponible à l'ensemble de la communauté universitaire élargie.
Elle est soumise à la propriété intellectuelle de l'auteur au même titre que sa version papier. Ceci implique une obligation de citation, de référencement dans la rédaction de tous vos documents.
D'autre part, toutes contrefaçons, plagiats, reproductions illicites entraînent une poursuite pénale.
Enfin, l'autorisaton de diffusion a été accordée jusqu' à nouvel ordre.

- Contact SCD Metz : daniel.michel@scd.univ-metz.fr

Ecrire au doctorant:

Code de la Proriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Proriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Remerciements

Le présent travail a été effectué au laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologie de l'Université Paul Verlaine-Metz, sous la direction du Professeur Gilbert Kirsch. Je tiens à le remercier tout particulièrement pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, de m'avoir fait confiance pour réaliser ce travail et de l'intérêt qu'il n'a cessé de me manifester pendant ces années. Je remercie aussi le Professeur Pierre Seck avec qui nous avons collaboré durant ces années sur mon sujet de thèse. Je remercie aussi le Professeur Denise Bagrel qui s'est occupé de tester l'activité biologique des composés synthétisés. J'associe Stéphanie Hesse à ces remerciements pour son aide concernant la rédaction des publications.

Je suis très reconnaissant au Pr J. Lebreton, Professeur à l'université de Nantes, au Pr F. Fabis, Professeur à l'université de Caen Basse Normandie, pour avoir accepter de juger ce travail. Je remercie le Pr J.L. Marco Contelles, Professeur au Consejo Superior de Investigaciones Cientificas (CSIC) de Madrid, à Dr L. Martarello, Group Leader PET and Radiotracer development, au Pr Denise Bagrel, Professeur de l'Université Paul Verlaine-Metz ainis que le Dr P. Gros, directeur de recherche CNRS à l'Université Henry Poincaré de Nancy

Ces travaux n'auraient pu se réaliser sans les techniciens d'analyse. Je remercie Véronique Poddig pour tous les spectres RMN. Je tiens aussi à remercier le Dr Serge Schneider et le Dr marc Schuman du Laboratoire National de Santé (Luxembourg) pour les analyses GC/MS.

Je tiens à remercier toute l'équipe du LIMBP pour son soutien de tous les instants : Fabien Dufour, Thomas Kaminsky, Aïcha Ba, Élodie Chenot, Cyril Herbivo, Eric Perspicace, et les stagiaires qui ont participé à la vie du laboratoire. Merci à toutes ces personnes qui ont partagé mes joies et mes peines dans ces années.

Je remercie aussi l'équipe de biologie qui s'est beaucoup investie pour tester mes produits. Je voudrais remercier les personnes qui se sont succédées pour les tests : Amandine Brespon, Sabrina Larcher et Aïcha Ba.

Enfin, je terminerais ces remerciements en pensant à mon père, ma famille et à mes amis pour leurs sacrifices, leur soutien et leurs conseils.

Abréviations

Ac	Acétyl
Bn	Benzyl
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxide
Et	Ethyle
éq.	équivalent
GC/MS	Chromatographie Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse
Het.	Hétérocycle
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
M	Mol/L
Me	Méthyl
Ph	Phényl
Pf	Point de fusion
qd	quandruplet
q	quintuplet
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	singulter
t	triplet
THF	Tétrahydrofurane

A ma famille,

A mes amis.

Sommaire

Introduction 1

Chapitre I : Préparation des hétérocycles de départ 3

1. Analyse rétrosynthétique 3

2. Préparation des β-chloroacroléïnes substituées 4
2.1 Synthèse 4
2.2 Mécanisme 4
2.3 Conclusion 7

3. Préparation des oximes des β-chloroacroléïnes substituées 7

4. Préparation des β-chloroacrylonitriles 9
4.1 Bibliographie 9
4.2 Synthèse 10
4.3 Conclusion 12

5. Préparation des 3-amino-2-cyanothiophènes substitués 13
5.1 Bibliographie 13
5.2 Synthèse 16
5.3 Mécanisme 17
5.4 Conclusion 18

6. Synthèse des 3-amino-2-cyanosélénophènes substitués 18
6.1 Bibliographie 18
6.2 Synthèse 20
6.3 Conclusion 21

7. Synthèse du 3,4-diamino-2,5-dicyanothiéno[2,3-b]thiophène 22
7.1 Bibliographie 22
7.2 Synthèse 22
7.3 Conclusion 23

8. Synthèse des 3-amino-4-cyanothiophènes substitués 23
8.1 Bibliographie 23
8.2 Synthèse 25
8.3 Conclusion 29

9. Synthèse des 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles 29
9.1 Bibliographie 29
9.2 Synthèse 30
9.3 Conclusion 34

10. Synthèse des 7-hydroxythiéno[3,2-b]pyridin-5(4H)-ones 35
10.1 Bibliographie 35
10.2 Synthèse 36
10.3 Conclusion 39

11. Synthèse de la 4-hydroxy-7-méthyl-pyridino[2,3-d]thiéno[3,2-b]pyridin-2(1H)-one 40
11.1 Bibliographie 40
11.2 Synthèse 41
11.3 Conclusion 42

12. Synthèse des 3-amino-2-nitrothiophènes substitués 43
12.1 Bibliographie 43
12.2 Synthèse du bromonitrométhane 44
12.3 Synthèse 44
12.4 Conclusion 46

13. Synthèse des 3-amino-2-nitrosélénophènes et des 3-amino-2-sélénophènescarboxylates d'éthyle 46

14. Synthèse des 2-aryl-5-nitrothiophènes 48
14.1 Bibliographie 48
14.2 Synthèse 51
14.3 Conclusion 52

Conclusion du Chapitre I 53

Chapitre II : Préparation des analogues hétérocycliques de la Tacrine 54

1. Introduction sur la maladie d'Alzheimer 54

2. Analogues hétérocycliques de la Tacrine 58
2.1 Bibliographie : 58

3. Synthèse des analogues thiophéniques de la Tacrine, Réaction de Friedländer 62
3.1 Bibliographie 62
3.2 Synthèse 63
3.3 Mécanisme 63
3.4 Conclusion 66

4. Synthèse des analogues thiophéniques de la Velnacrine 66
4.1 Bibliographie 66
4.2 Synthèse des 9-amino-6,7-dihydrothiéno[3,2-b]quinoléin-8(5H)-ones 67
4.2.1 Conclusion 69
4.3 Réduction des 9-amino-6,7-dihydrothiéno[3,2-b]quinoléin-8(5H)-ones 69
4.3.1 Synthèse 69
4.3.2 Conclusion 69

5. Synthèse des analogues sélénophéniques de la Tacrine 70

6. Réaction de Friedländer avec le 2,5-dicyano-3,4-diaminothiéno[2,3-b]thiophène 72
6.1 Synthèse 72
6.2 Conclusion 73

7. Synthèse des thiéno[3,4-b]quinoléines 73
7.1 Synthèse 73
7.2 Conclusion 75

8. Synthèse des analogues thiazoliques de la Tacrine 76
8.1 Synthèse 76
8.2 Conclusion 78

Conclusion du Chapitre II 79

CHAPITRE III : Tests biologiques 80

1. Tests d'inhibition de l'acétylcholinestérase 80

Conclusion générale 85

Chapitre IV : Perspectives 86

1. Bis-tacrine 86

2. 1H-thiéno[2,3-d]imidazoles et des 1H-sélénophéno[2,3-d]imidazoles 87

3. Synthèse des 4-aminothiazoles. 88

4. Synthèse des sélénophéno[3,2-d]pyrimidines 89

Chapitre V : Partie expérimentale 90

Généralités 90

Partie expérimentale du Chapitre I 91

1. Synthèse des 3-aryl-3-chloropropénals et 3-alkyl-3-chloropropénals 91

2. Synthèse des oximes des 3-aryl-3-chloroacroléïnes et des 3-alkyl-3-chloroacroléines 99

3. Synthèse des 3-aryl-3-chloropropénonitriles ou 3-alkyl-3-chloropropénonitriles 104

4. Synthèse des 3-amino-5-aryl-2-cyanothiophènes et 3-amino-5-alkyl thiophènes 109

5. Synthèse des 3-amino-2-cyanosélénophènes substitués 113

6. Synthèse du 3,4-diamino-2,5-dicyanothiéno[2,3-b]thiophène 117

7. Synthèse du 2-(bis-méthylsulfanylméthylène)malononitrile 118

8. Synthèse des 3-amino-4-cyanothiophènes 119
8.1 Synthèse du 3-amino-4-cyano-5-méthylsulfanyl-thiophène-2-carboxylate d'éthyle 119
8.2 Synthèse des 3-amino-4-cyano-2-thiophène carboxylates d'éthyle. 120

9. Synthèse du diméthyl cyanodithioimidocarbonate 123

10. Synthèse des 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles 124
10.1 Synthèse du 4-amino-5-cyano-2-(méthylsulfanyl)-1,3-thiazole 124
10.2 Synthèse des 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles 125
10.3 Synthèse du 2-anilino-4-amino-5-cyano-1,3-thiazole 127

11. Synthèse des 7-hydroxythiéno[3,2-b]pyridin-5(4H)-ones 128

12. Synthèse de la 4-hydroxy-7-méthyl-pyridino[2,3-*d*]thiéno[3,2-*b*]pyridin-2(1H)-one 134

13. Synthèse du bromonitrométhane 135

14. Synthèse des 3-amino-2-nitro thiophènes substitués 135

15. Synthèse des 3-amino-2-nitro-sélénophènes substitués 140

16. Synthèse des 3-amino-2-sélénophènecarboxylates d'éthyle substitués 143

17. Synthèse des 2-aryl-5-nitrothiophènes 146

Partie expérimentale du Chapitre II 151

1. Synthèse des analogues thiophéniques de la Tacrine, Réaction de Friedländer 151

2. Synthèse des 2-cyano-3-[(3-oxo-1-cyclohéxèn-1-yl)amino] thiophènes substitués. 161

3. Synthèse des 9-amino-6,7-dihydrothiéno[3,2-b]quinoléin-8(5H)-ones substituées 163

4. Synthèse des thiéno [3,2-b] quinoléin-8-ol 165

5. Synthèse des analogues sélénophéniques de la Tacrine 167

6. Réduction des Amino-(4-nitrophényl)sélénophéno[2,3-e]pyridine 177

7. Synthèse des 5,8-diamino-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydroquino[2'',3'':4',5']thiéno[3',2':4,5]thiéno[3,2-b]quinoléines 179

8. Synthèse des 9-amino-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,4-b]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle. 181

9. Synthèse des analogues thiazoliques de la Tacrine 184

Références 191

Résumé 196

Summary 196

Publications 197

Introduction

Le laboratoire a développé depuis de nombreuses années la synthèse d'hétérocycles soufrés et séléniés. Afin d'étendre ces méthodologies, le premier objectif fixé a été de préparer des analogues hétérocycliques de l'anthralinonitrile (thiophènes, sélénophènes et thiazoles). Dans la littérature ces composés servent de précurseurs à la synthèse des composés tels que les quinazolines, [1] les diaminoquinazolines, [2] les quinazolinediones, [3] et les quinoléïnes.[4] C'est ce dernier point qui nous intéressera plus particulièrement. La réaction entre l'anthranilonitrile et la cyclohexanone donne accès à la Tacrine (Schéma 1) qui a été le premier médicament utilisé au États-Unis pour lutter contre la maladie d'Alzheimer. En utilisant les analogues hétérocycliques de l'anthranilonitrile pour les faire réagir avec des cyclanones, nous pouvons avoir accès à des analogues hétérocycliques de la Tacrine (Schéma 1). Aussi les analogues hétérocycliques de l'anthranilonitrile pourront servir de précurseurs pour de nouvelles molécules intéressantes au niveau des axes de recherche au laboratoire.

Dans une première partie, nous développerons la synthèse d'analogues hétérocycliques des anthralonitriles. Nous préparerons les 3-amino-2-cyanothiophènes, les 3-amino-2-cyanoselenophènes, 3,4-diamino-2,5-cyanothiéno[2,3-*b*]thiophènes, les 3-amino-4-cyanothiophènes et les 4-amino-5-cyanothiazoles. Dans une deuxième partie, nous utiliserons ses systèmes hétérocycliques pour les cycliser avec des cétones cycliques afin d'obtenir de nouveaux des analogues hétérocycliques de la Tacrine (Schéma 1). En 2004, ce médicament a été retiré du marché pour cause d'effets secondaires. [5] En synthétisant des analogues hétérocycliques, nous espérons avoir la même activité que la Tacrine tout en évitant les effets secondaires.

---

[1] (a) Muijlwijk-Koezen, J.E.; Timmerman, H.; Goot, H.; Menge, Wiro M.P.B.; Kuenzel, J.F.; Groote, M.; IJzerman, J.P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2227. (b) Barchechath, S.D.; Tawatao, R.I.; Corr, M.; Carson, D.A.; Cottam, H.B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6409.
[2] Harris, N.V.; Smith, C.; Bowden, K. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 434.
[3] Mizuno, T.; Iwai, T.; Ishino, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *35*, 7073.
[4] McKenna, M.T.; Proctor, G.R.; Young, L.C.; Harvey, A.L *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516.
[5] Augry, F.; Darchy, J.; De Rotou, J.; Gulefi, M.C.; Forette, F. *J. Pharm. Clin.* **1997**, *16*, 183.

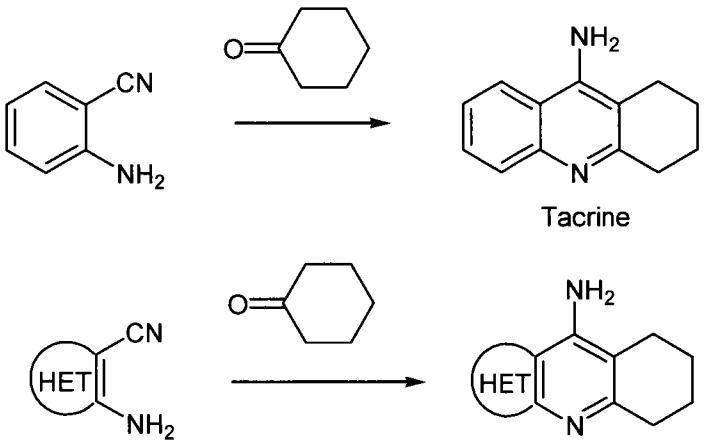


Schéma 1

Le laboratoire est à l'interface chimie-biologie. Aussi, les nouvelles molécules que nous synthétiserons seront ensuite testées par notre équipe de biologie pour vérifier leur activité. La présentation des résultats biologiques constituera la troisième partie de cette présentation de mémoire.

Chapitre I : Préparation des hétérocycles de départ

1. Analyse rétrosynthétique

Nous allons commencer notre étude par les 3-amino-2-cyanothiophènes.

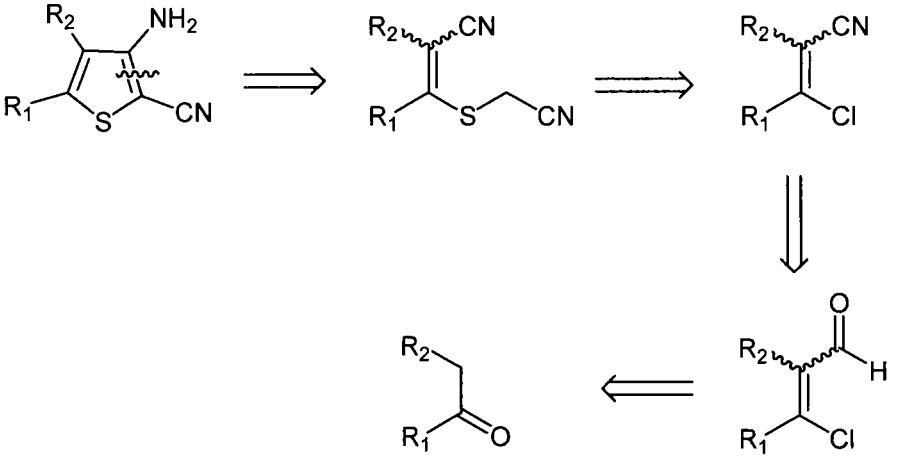


Schéma 2

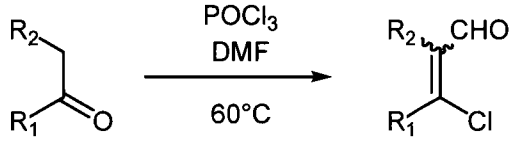
De nombreux 3-aminothiophènes ont été synthétisés dans notre laboratoire. Ils ont fait l'objet de plusieurs études[6,7]. Les 3-[(cyanomethyl)sulfanyl]-2-propénonitriles sont les précurseurs des 3-aminothiophènes (Schéma 2). Ceux-ci sont obtenus à partir des β-chloroacrylonitriles. Ceux sont préparés à partir des β-chloroacroléines qui sont obtenues à partir de cétones commerciales. En quatre étapes, nous pouvons donc obtenir les 3-amino-2-cyanothiophènes substitués.

Nous allons étudier chaque étape de cette synthèse.

[6] Kirsch, G.; *Thèse d'État*, Université de Metz **1985**, 50.
[7] Migianu, E.; *Thèse*, Université de Metz **2002.**

2. Préparation des β-chloroacroléines substituées

2.1 Synthèse



1-13

Schéma 3

Nous appelons β-chloroacroléines ici les composés normalement désignés par 3-chloro-2-propénal

Le réactif de Vilsmeier-Haack a été découvert en 1927[8] et Arnold a étendu l'utilisation de ce réactif à de nombreux substrats.[9] La réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold permet de réaliser une chloroformylation des cétones énolisables. Ainsi cette méthode a été largement utilisée au laboratoire[10] ; de même que beaucoup d'autres équipes[11] pour l'obtention de β-chloroacroléines à partir de cétones commerciales. Le réactif de Vilsmeier-Haack utilisé est un mélange équimolaire d'oxychlorure de phosphore et de *N,N*-diméthylformamide (Schéma 3). Nous avons synthétisé les β-chloroacroléines **1-13**. Les rendements obtenus sont très bons et varient selon la cétone de départ. (Tableau 1). Cette réaction est très propre puisque les β-chlroacroléines obtenues peuvent être utilisées sans purification ultérieure.

2.2 Mécanisme

Le réactif de Vislmeier-Haack réagit avec la forme énolique de la cétone pour former un sel d'iminium qui est hydrolysé afin d'isoler les β-chloroacroléines (Schéma 4). Ce mécanisme ne tient pas compte de la stéréochimie. Une étude a été faite par notre laboratoire afin de savoir quel isomère se forme lors de cette réaction.[12] Quand R_2=H, c'est l'isomère Z

---

[8] Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60*, 119.

[9] (a) Arnold, Z.; Sorm F. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1958**, *23*, 452. (b) Arnold, Z.; Zemlicka, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1959**, *24*, 2385.

[10] (a) Kirsch, G.; Prim, D.; Leising, F.; Mignani, G. *J. Heterocyclic. Chem.* **1994**, *31*, 1005. (b) Prim, D.; Joseph, D.; Kirsch, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *91*, 137.

[11] (a) Liebscher, J.; B.; Hartmann, H. *Synthesis.* **1979**, 241. (b) Schelborn, H.; Frischleder, H.; Hauptmann, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4315.

[12] Prim, D.; Fuss, A.; Kirsch, G.; Silva, A. M. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2, **1999**, 1175.

qui se forme très majoritairement, quand R_2 est plus encombrant, c'est l'isomère E qui est majoritaire (Tableau 1).

Formation du réactif de Vilsmeier-Haack

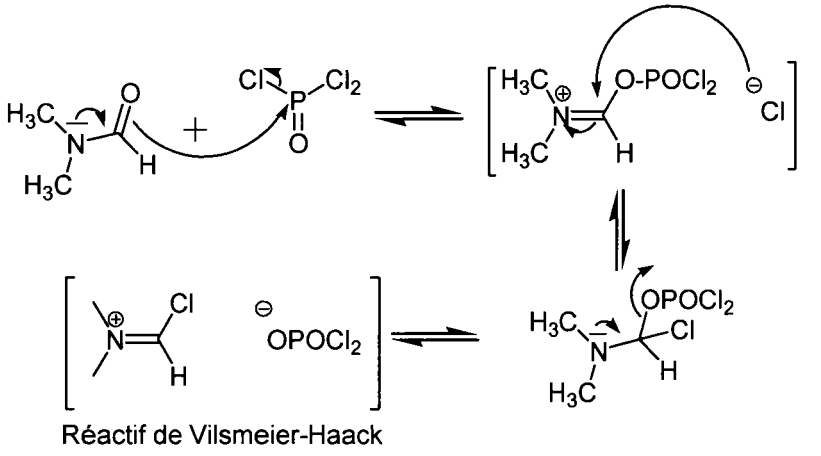


Schéma 5

Mécanisme de formation des β-chloroacroléines

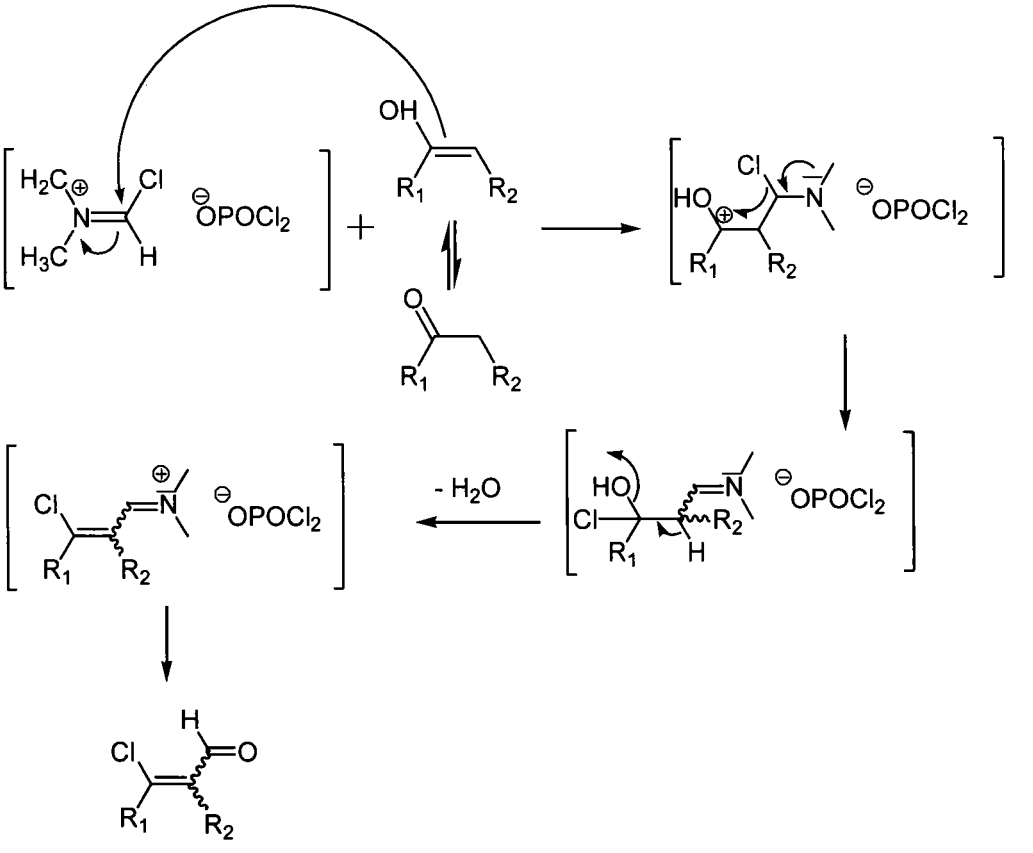
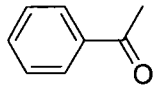
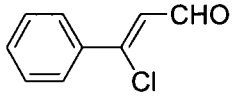
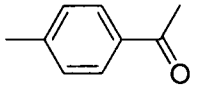
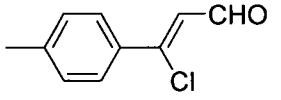
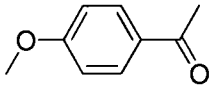
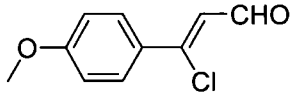
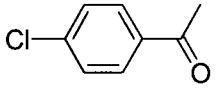
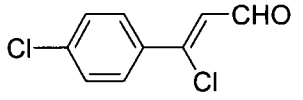
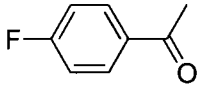
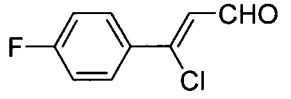
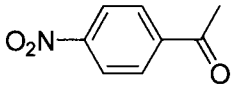
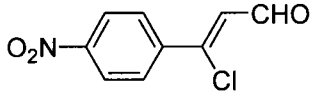
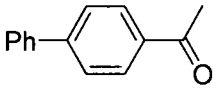
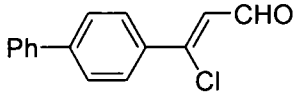
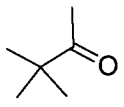
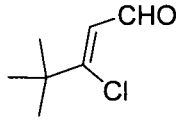
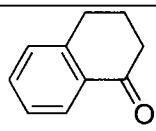
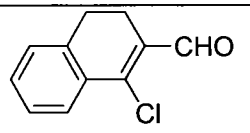
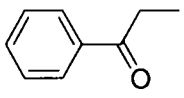
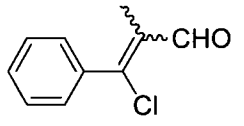
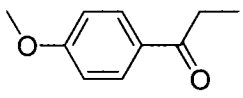
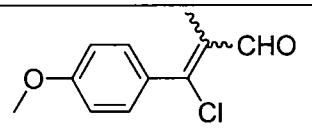
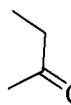
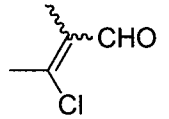
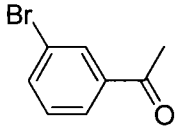
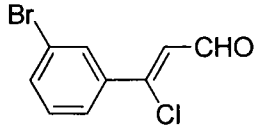


Schéma 5

Tableau 1 : Préparation des β-chlororacroléines à partir des cétones α-méthylées

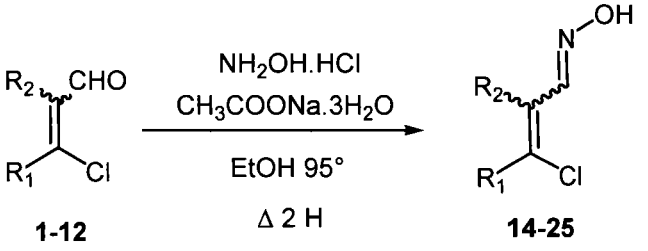
Cétone	β-Chloroacroléine	Composé	Rendement (%)
		**1**	93
		**2**	73
		**3**	77
		**4**	88
		**5**	60
		**6**	81
		**7**	65
		**8**	73
		**9**	89
		**10**	76
		**11**	60
		**12**	38
		**13**	74

2.3 Conclusion

Nous avons réussi à reproduire la synthèse de β-chloroacréïnes selon les conditions de Vilsmeier-Haack-Arnold. Ces produits vont être utilisés pour la préparation des oximes.

3. Préparation des oximes des β-chloroacroléines substituées

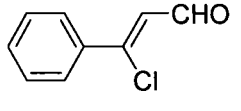
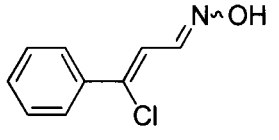
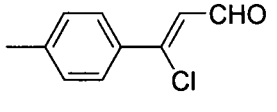
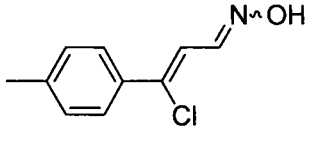
L'oxime est l'intermédiaire qui permet de transformer un aldéhyde en nitrile. Le chlorhydrate d'hydroxylamine réagit avec les β-chloroacroléines (**1-12**) en présence d'une base. L'acétate de sodium permet de libérer l'hydroxylamine qui va se condenser sur l'aldéhyde (Schéma 5). La base ne doit pas être mise en excès pour éviter la formation de l'isoxazole. La formation des oximes **14-25** est une réaction bien décrite[13,14,15] et qui donne ici des rendements quasiment quantitatifs (Tableau 2). De plus cette réaction est très propre et les oximes des β-chloroacroléines seront utilisées pour la suite de la synthèse sans purification.



1-12 **14-25**

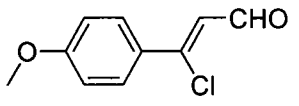
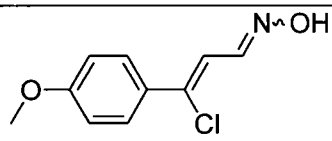
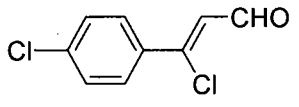
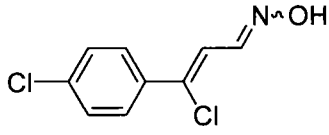
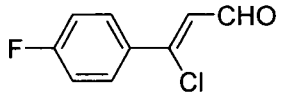
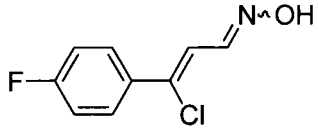
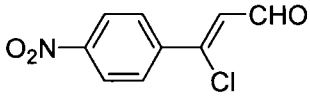
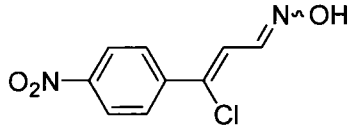
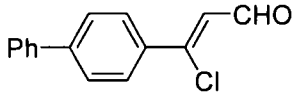
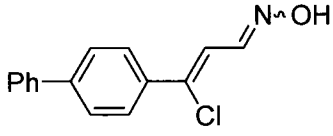
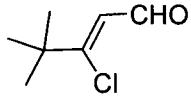
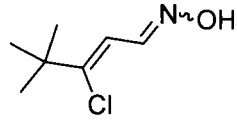
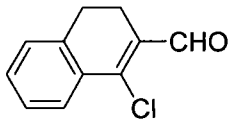
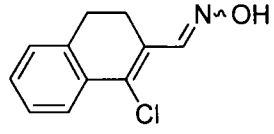
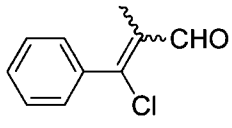
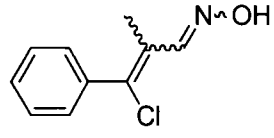
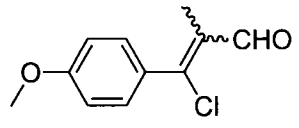
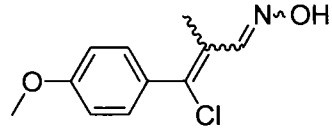
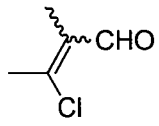
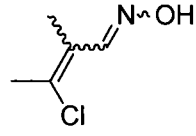
Schéma 5

Tableau 2 : Synthèse des oximes des b-chloroacroléines

β-Chloroacroléine	Oxime	Composé	Rendement (%)
		**14**	>95
		**15**	>95

[13] Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915.
[14] Vo-Quang; *Ann.Chim.(Paris)* **1962**, *7*, 795.
[15] Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis,* **2002**, *8*, 1096.

Tableau 2 : Synthèse des oximes des β-chloroacroléines (suite)

β-Chloroacroléine	Oxime	Composé	Rendement (%)
		**16**	>95
		**17**	>95
		**18**	>95
		**19**	85
		**20**	76
		**21**	>95
		**22**	98
		**23**	>95
		**24**	79
		**25**	42

4. Préparation des β-chloroacrylonitriles

4.1 Bibliographie

La préparation des nitriles est une réaction très utilisée en chimie organique.[16,17] Quelques méthodes permettent de synthétiser le nitrile en une seule étape à partir de l'aldéhyde en série aliphatique[18]. Au laboratoire, Évelyne Migianu avait déjà étudié la possibilité de passer directement des β-chloroacroléines aux β-chloroacrylonitriles[7]. Plusieurs méthodes avaient été testées :

- La méthode de Saednya[19] (Schéma 6) a donné des résultats mitigés avec les β-chloroacroléines. Les rendements variaient entre 18 et 71% et le temps moyen de réaction était de 7 heures. Pour quelques exemples, la réaction s'arrêtait au stade de l'oxime et il fallait déshydrater tout de même dans l'anhydride acétique pendant 18 heures.

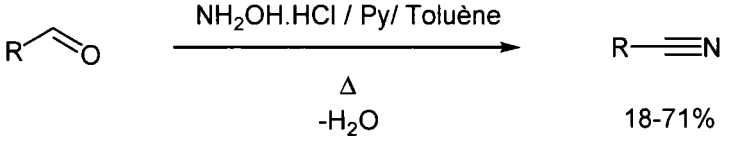


Schéma 6

- La méthode de Yadav et coll. est aussi une méthode directe pour passer de l'aldéhyde au nitrile. Initialement utilisée dans la NMP (N-méthylpyrrolidinone)[20], la réaction avait été testée dans le DMF (Schéma 7). Hélas, cette réaction présente le même bilan mitigé que la méthode de Saednya. Ainsi les rendements pour obtenir les β-chloroacrylonitriles en une seule étape varient entre 17 et 42% et le temps moyen de réaction est de 8 heures. De plus, pour certaines β-chloroacroléines, la réaction n'est pas complète et s'arrête au stade de l'oxime.

---

[7] Migianu, E.; *Thèse*, Université de Metz **2002.**
[16] Friedrich, K.; Wallensfels, K.; *In The Chemistry of Cyano Group*; Rappoport, Z.; Ed.; Wiley-Inter Science New York, **1970**.
[17] Mowry, D.T. Chem. Rev. **1948**, *42*, 250.
[18] (a) Miller, M.; Loundon, G. J. Org. Chem. **1975**, *40*, 126. (b) Fizet,C.; Streith, J. Synthesis **1979,** 112. (c) Fizet, C.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **1974,** *15*, 3187. (d) Olah, G.A.; Keumi, T. *Synthesis* **1979**, 112. (e) Sosnovsky, G.; Krogh, J.A.; Umhoefer, S. *Synthesis* **1979**, 722.
[19] Saednya, A. *Synthesis* **1982**, 190.
[20] Sampath Kumar, H.M.; Subba Reddy, B.V.; Tirupathy Reddy, P.; Yadav, J.S. *Synthesis* **1999**, 586.

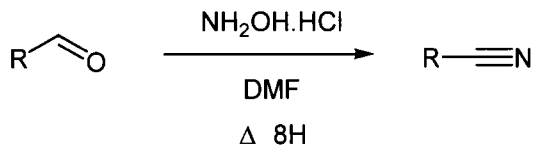


Schéma 7

- La méthode de Liebscher et Hartmann[13,21] décrite en 1983 propose la synthèse des β-chloracrylonitrile à partir des acétophénones via les sels d'iminium (précurseurs des β-chloroacroléines) (Schéma 8). Les rendements sont moyens variant entre 42 et 67%.

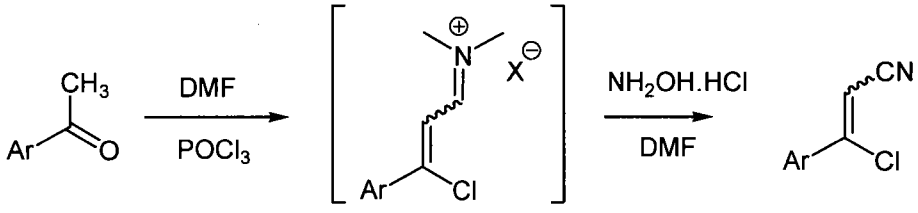


Schéma 8

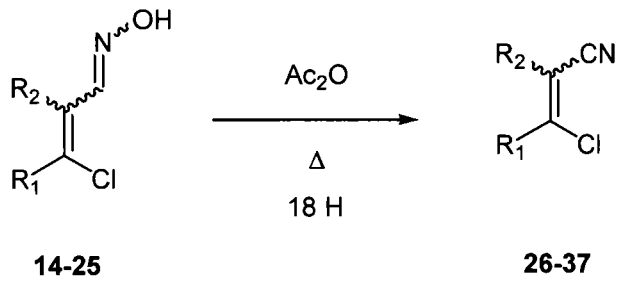
A la vue de la littérature, nous avons décidé ne pas utiliser les méthodes de Saednya et de Yadav puisqu'elle n'aboutissent pas systématiquement à la formation du nitrile. Travaillant par ailleurs sur la synthèse des 5-aryl-2-nitrothiophènes à partir des β-chloroacroléines, nous avons donc préféré une méthode plus systématique. Nous avons préparé donc les β-chloroacrylonitriles à partir des oximes des β-chlororoacroléines **14-25** précédemment synthétisées (Schéma 9).

4.2 Synthèse

La préparation des β-chloroacrylonitriles **26-37** se fait par déshydratation des oximes **14-25** dans l'anhydride acétique au reflux pendant 18 heures.

Les rendements obtenus sont moyens à très bons et sont présentés dans le Tableau 3. Cette méthode est très propre puisque les β-chloroacrylonitriles sont suffisamment purs en RMN pour être utilisé sans purifications supplémentaires.

[13] Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915.
[21] Hartmann, H. *Synthesis* **1984**, 275.



14-25 **26-37**

Schéma 9

Tableau 3 : Préparation des β-chloroacrylonitriles

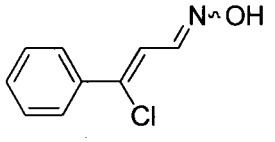
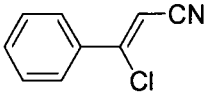
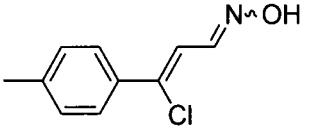
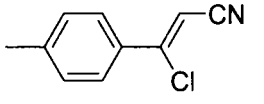
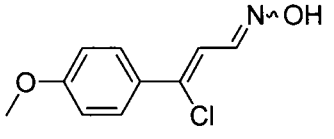
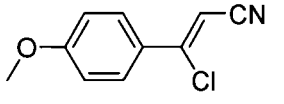
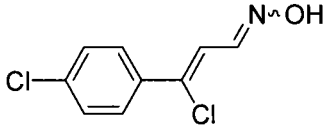
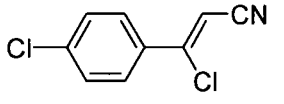
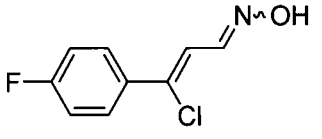
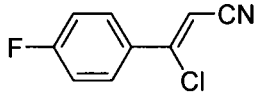
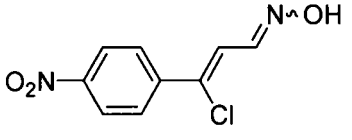
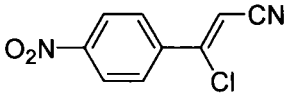
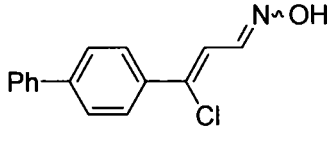
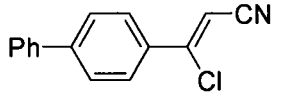
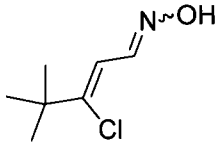
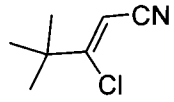
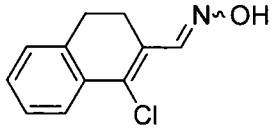
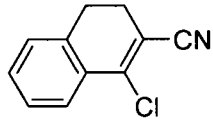
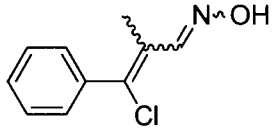
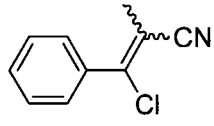
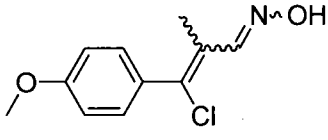
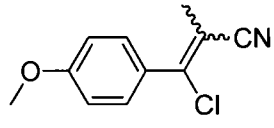
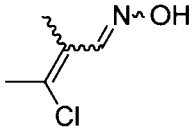
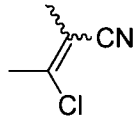
Oxime	β-Chloroacrylonitrile	Composé	Rendement (%)
		**26**	93
		**27**	79
		**28**	91
		**29**	96
		**30**	77
		**31**	90
		**32**	85

Tableau 3 : Préparation des β-chloroacrylonitriles (suite)

Oxime	β-Chloroacrylonitrile	Composé	Rendement (%)
		**33**	77
		**34**	95
		**35**	88
		**36**	93
		**37**	50

4.3 Conclusion

Nous avons synthétisé avec succès les β-chloroacrylonitriles **26-37**. Ils vont servir pour la synthèse de nombreux hétérocycles comme les 3-aminothiophènes, les 3-aminosélénophènes et les 7-hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones.

5. Préparation des 3-amino-2-cyanothiophènes substitués

5.1 Bibliographie

Les 3-amino-2-cyanothiophènes nous servirons comme produit de départ pour la synthèse des les thiéno[3,2-*b*]quinoléïnes. Il n'y a pas beaucoup d'exemples dans la littérature de 3-amino-2-cyanothiophènes, c'est pourquoi nous commencerons notre étude bilbiographique par les 3-aminothiophènes. Leur préparation peut se faire par plusieurs méthodes :

- **Avec les thioglycolates d'alkyle** :

Les thioglycolates d'alkyle ont été utilisés pour la première fois par Fiesselmann[22]. La condensation du thioglycolate de méthyle sur un 2,3-dihalogénopropionitrile en présence de méthanolate donne accès au 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle(Schéma 10).

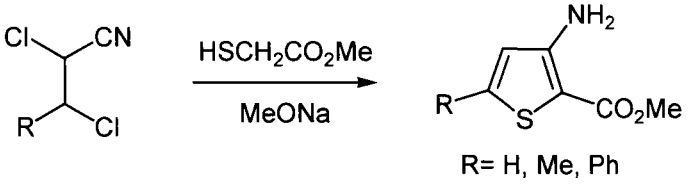


Schéma 10

La méthode de Fiesselmann a ensuite évolué. Les thioglycolates d'alkyle peuvent être condensés sur des α-chloroacrylonitriles toujours en présence d'alcoolate[21,23] (Schéma 11).

[21] Hartmann, H. *Synthesis* **1984**, 275.
[22] Fiesselmann, H. *Angew. Chem.* **1959**, 377.
[23] Huddleston, P.; Barker, J. *Synthetic Communications*, **1979**, *9*, 731.

Cette méthode a été reprise et les 3-aminothiophène-2-carboxylates étaient utilisés comme produits de départ pour construire des molécules biologiquement actives.[15,24]

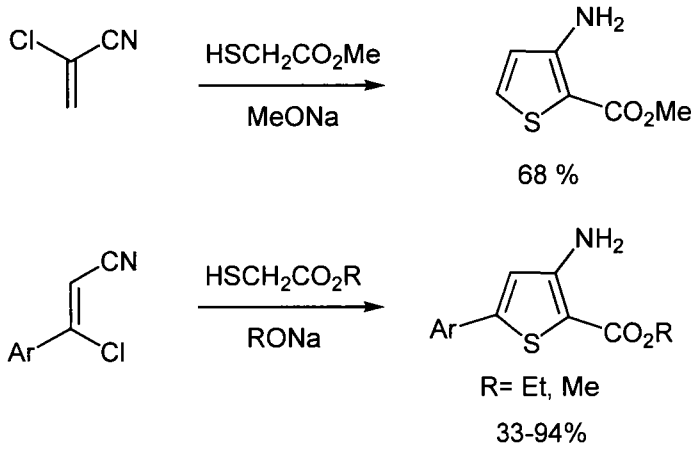


Schéma 11

- **Avec l'acétylmercaptoacétonitrile** :

Pour obtenir, les 3-amino-2-cyanothiophènes, l'acétylmercaptoacétonitrile est utilisé plutôt que le sulfanylacétonitrile qui n'est pas stable. En effet, le sulfanylacétonitrile peut polymériser ou être oxydé en disulfure en milieu basique.[25]

L'acétylmercaptoacétonitrile est condensé avec l'α-chloroacrylonitrile en milieux alcalin et donne le 3-amino-2-cyanothiophène avec un rendement faible (Schéma 12).[26,27]

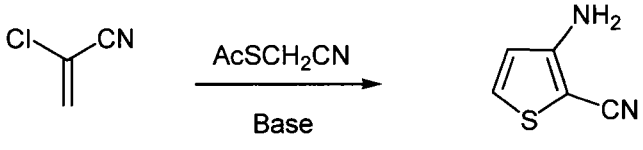


Schéma 12

[15] Migianu, E.; Kirsch, G.; *Synthesis* **2002**, 1096.

[24] (a) L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 757. (b) Romagnoli, R.; Baraldi, P.G.; Remusat, V.; Carrion, M.D.; Cara, C.L.; Preti, D.; Fruttarolo, F.; Pavani, M. G.; Tabrizi, M.A.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Balzarini, J.; Mary, A.J.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6425. (c) Hertzog, D.L.; Al-Barazanji, K.A.; Bigham, E.C.; Bishop, M.J.; Britt, C.S.; Carlton, D.L.; Cooper, J.P.; Daniels, A.J.; Garrido, D.M.; Goetz, A.S.; Grizzle, M.K.; Yu C. Guo, Handlon, A.L.; Ignar, D.M.;Morgan, R.O; Peat, A.P.; Tavares, F.X.; Zhou, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4723. (d) Andersen, H.S.; Olsen, O.H.; Iversen, L.F.; Soerensen, A.L.P.; Mortensen, S.B.; Christensen, M.S.; Branner, S.; Hansen, T.K.; Lau, J.F.; Jeppesen, L.; Moran, E.J.; Su, J.; Bakir,F.; Judge, L.; Shahbaz, M.; Collins, T.; Vo, T.; Newman, M.J.; Ripka, W.C.; Møller, N.P.H. J. *Med. Chem.* **2002**, *45*, 4443.

[25] Mathias, E.; Shimanski, M. *J.Chem. Soc.* **1981**, 569.

[26] Vega, S.; Gil, M.S. *J. Heterocyclic. Chem.* **1991**, *28*, 945.

[27] Ren, W.Y.; Rao, K.V.B, Klein, R.S. *J. Heterocyclic. Chem.* **1986**, *23*, 1757.

L'acétylmercaptoacétonitrile a été aussi utilisé avec des propynenitriles à -78°C en milieu alcalin EtONa/ EtOH. Cette méthode donne de bons rendements 76-78% (Schéma 13).[276,28]

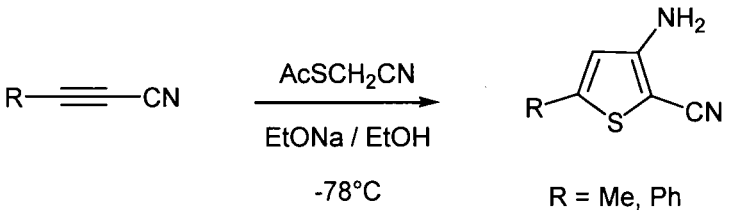


Schéma 13

- **Avec le sulfure de sodium nonahydraté :**

La synthèse des 3-amino-2,4-dicyanothiophènes a été aussi bien étudiée. En 1992, Gewald et coll. ont décrit une synthèse multi étape à partir du α-(chlorobenzylidène)malononitrile. Ce dernier réagit avec le sulfure de sodium nonahydraté, puis le chloroacétonitrile pour donner accès au 3-amino-2,4-dicyano-5-phénylthiophène[29] (Schéma 14).

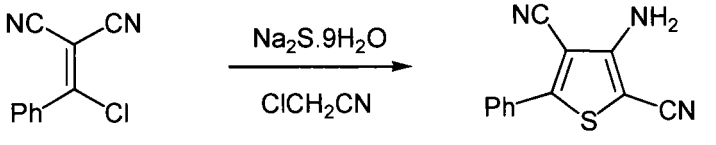


Schéma 14

Enfin, au laboratoire, les 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle ont été préparés dans une synthèse « one pot » à partir de β-chloroacrylonitriles, du sulfure de sodium nonhahydraté, du bromoacétate d'éthyle et d'éthanolate de sodium[6,7] (Schéma 15).

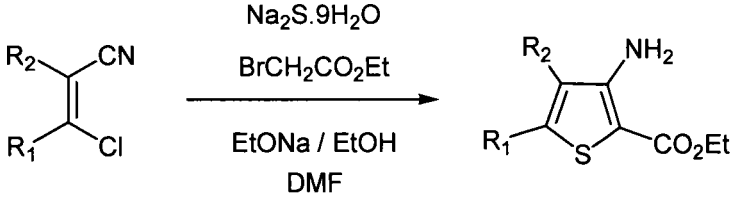


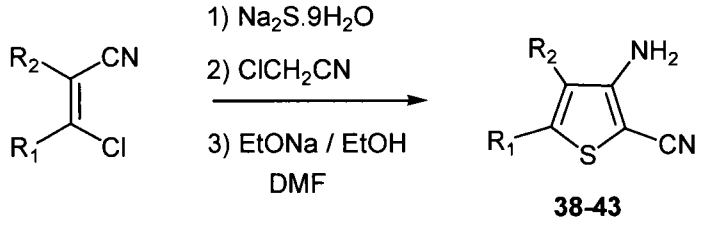
Schéma 15

[6] Kirsch, G.; *Thèse d'État*, Université de Metz **1985**, 50.
[7] Migianu, E.; *Thèse*, Université de Metz **2002.**
[26] Vega, S.; Gil, M.S. *J. Heterocyclic. Chem.* **1991**, *28*, 945.
[28] Lim, M.I; .Ren, W.Y.; Klein, R.S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4594.
[29] Gewald, K.; Hain, U. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 455.

À la vue de la bibliographie, nous avons choisi d'utiliser cette dernière méthode déjà employée au laboratoire pour préparer les 3-amino-2-cyanothiophènes **38-43**. Nous avons adapté les conditions de réaction et remplacé le bromoacétate d'éthyle par le chloroacétonitrile (Schéma 16).

5.2 Synthèse

Le sulfure de sodium nonahydraté mis en supsension dans le DMF réagit sur le β-chloroacrylonitrile pour former le thiolate intermédiaire. Ce dernier réagit avec le choloacétonitrile et effectue une alkylation de Gomper.[30] L'éthanolate de sodium permet ensuite la cyclisation du thiophène (Schéma 16). Nous avons obtenu aussi les thiophènes **38-43** avec des rendements variant entre 54 et 95% (Tableau 4).[31] Cette méthode est très efficace, puisque les rendements sont bons et la réaction a été réalisée sans difficultés. De plus, les thiophènes obtenus sont très propres. En effet, les composés **38-43** sont utilisés pour le reste de la synthèse sans purification supplémentaire.



38-43

Schéma 16

[30] Gomper, R. Angew Chem. **1961**, *73*, 537
[31] Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 1027

5.3 Mécanisme

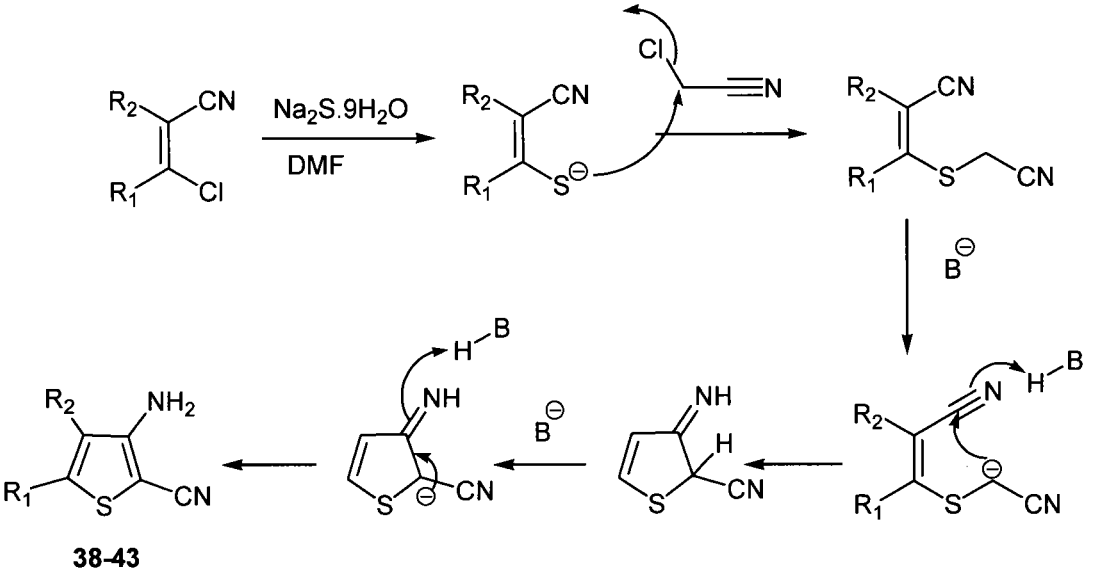
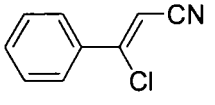
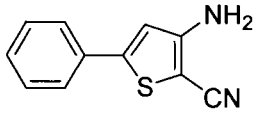
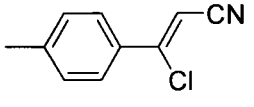
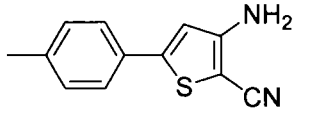
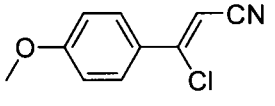
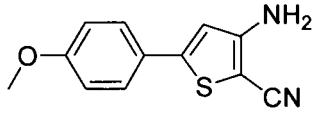
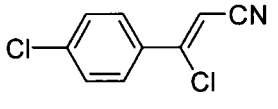
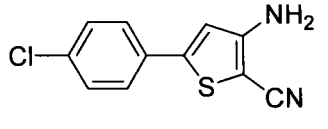
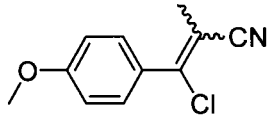
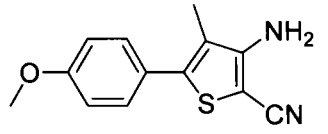
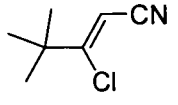
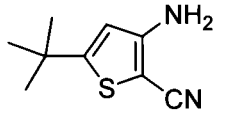


Schéma 17

Tableau 4 : Préparation des 3-amino-2-cyanothiophènes substitués.

β-Chloroacrylonitrile	3-Amino-2-cyanothiophènes	Composé	Rendement (%)
		**38**	68
		**39**	93
		**40**	95
		**41**	95
		**42**	70
		**43**	54

5.4 Conclusion

L'utilisation du sulfure de sodium s'est révélée très utile pour insérer le groupement cyano en position 2 du thiophène. Nous avons donc décidé d'étendre cette méthode au séléniure de sodium. Les thiophènes synthétisés seront utilisés par la suite dans la réaction de Friedländer.

6. Synthèse des 3-amino-2-cyanosélénophènes substitués

6.1 Bibliographie

Ces 25 dernières années, l'intérêt pour la chimie du sélénium est grandissant.[32] Cet intérêt est dû aux propriétés de l'atome de sélénium. Ce dernier se retrouve dans des molécules à propriétés antioxydantes,[33] anti-tumorales.[34] On trouve même le sélénium dans l'alimentation.[35]

Plusieurs méthodes existent pour synthétiser des 3-aminosélénophènes :

- Au laboratoire, Geoffroy Sommen avait préparé des sélénophènes à partir de cétènes dithioacétals avec de faibles rendements. (Schéma 18).[36,37]

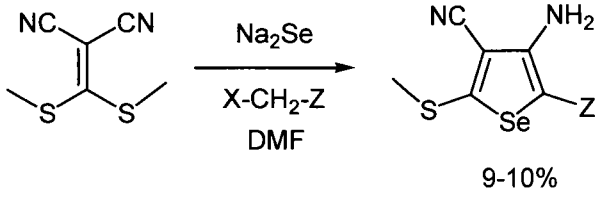


Schéma 18

---

[32] (a) Rheinbolt, H. Houben-Weyl, *Methoden der oganischen Chemie, Schwefel-, Selen-, Tellur-Vrebindungen*, Muller E., éd., Georg Thiem Verlag, Stuttgart, **1967**, Vol. IX. (b) Klayman, D.L.; Günther, W.H.H *Organic selenium compounds: Their Chemistry and Biology*, éd. John Wiley & Sons Inc., Chichester, **1973.** (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Baldwin J.E., éd: Pergamon Press, Oxford, **1986**, Vol 4. (d) Patai, S.; Rappoport Z. *The chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, éd. John Wiley and Sons Inc, Chischester, **1987**, Vol. 2. (e) Mugesh, G.; Du Mont, W.W.; Sies, H.*Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125 (f) Sharpless, K.B.; Gordon, K.M., Lauer, R.F.; Patrick, D.W.; Singer, S.P.; Young, M.W.; *Chem Scr.* **1975**, *8A*, 9.

[33] Suzuki, K.T; Tsuji, Y.; Ohta, Y.; Suzuki, N. *Toxicol. Appl. Pharm.* **2008**, *227*, 76.

[34] (a) Ip, C.; Lisk, D.J. *Carcinogenesis* **1996**, *15*, 1881. (b) Lu, J.; Pei, H.; Ip, C.; Lisk, D.J. *Carcinogenesis* **1996**, *17*, 1903.

[35] Arnault, J.; Auger, J. *J. Chromatogr. A* **2006**, *1112*, 23.

[36] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synlett.* **2003**, 855.

[37] Sommen, G. *Thèse* Université de Metz, **2003.**

- Gewald et coll. ont préparé des 3-aminosélénophènes à partir d'α-chlorobenzylidène)malononitriles, de d'hydrogénoséléniure de sodium préparé in-situ et d'halogènures activés (Schéma 19).[29]

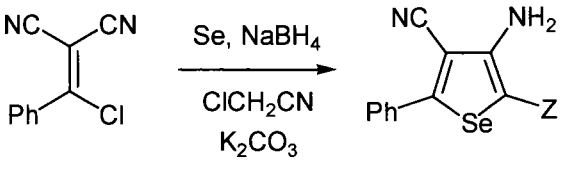


Schéma 19

- Dyachenko et coll. utilisent les 2-sélénoxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitriles[38] ou les 3-cyano-1,4-dihydropyridine-2-selenolates [39] pour obtenir des 3-aminosélénophéno[2,3-*b*]pyridines (Schéma 20).

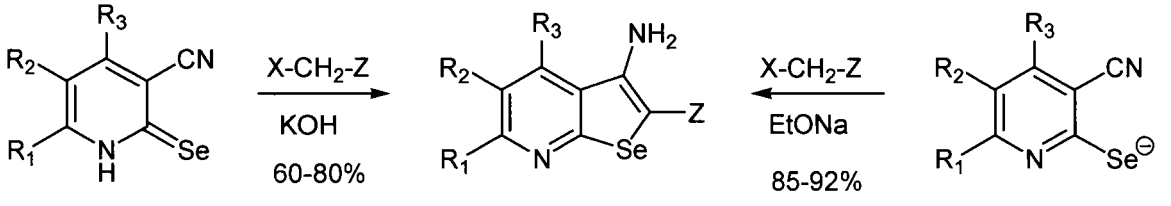


Schéma 20

Toutes ces méthodes requièrent l'utilisation d'un séléniure. Il est obtenu par réduction du sélénium élémentaire. De nombreuses méthodes existent dans la littérature pour réduire le sélénium. [40] Nous utiliserons celle qui était traditionnellement utilisée au laboratoire puisqu'elle permet d'obtenir le séléniure de sodium par simple filtration.[37,38]

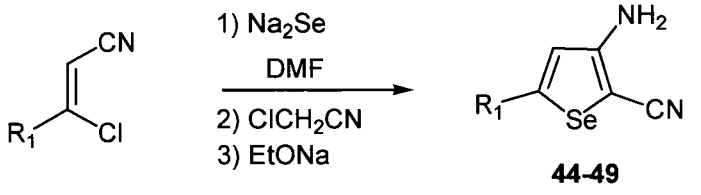
---

[29] Gewald, K.; Hain, U. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 455.
[37] Sommen, G. *Thèse* Université de Metz, **2003.**
[38] Dyachenko, V.D.; Sharanin, Yu.A.; Shestopalov, A.M.; Rodinovskaya, L.A.; Turov, A.V. *J.Gen.Chem.USSR* **1990,** *60*, 2131.
[39] (a) Dyachenko, V. D.; Sharanin, Yu. A. *J.Gen.Chem.USSR* **1991**, *61*, 861. (b) Litvinov, V.P; Mortikov, V.Y.; Sharanin, Y.A.; Shestopalov, A.M. *Synthesis*, **1985**, 98.
[40] (a) Brandsma, L.; Wijers, H.E. Recl. Trav. Chim. **1963**, 82, 68. (b) Bird, M.L.; Challengers, F. *J.Chem. Soc.* **1942**, 570. (c) Klayman, D.L.; Griffin, T.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197. (d) Gladysz, J.A.; Hornby, J.L.; Garbe, J.E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1204. (e) Bergman, J.; Engman, L. *Synthesis*, **1980**, 569.

Au paragraphe précédent, nous avons montré les grandes possibilités de synthèse que permet le sulfure de sodium. Au laboratoire, l'utilisation du séléniure de sodium avec les β-chloroacroléines a déjà permis la synthèse de sélénophènes. [10b,41] Nous allons donc utiliser le séléniure de sodium et les β-chloroacrylonitriles et les faire réagir avec le chloroacétonitrile. Cela va nous permettre d'obtenir des nouveaux 3-amino-2-cyanosélénophènes.

6.2 Synthèse

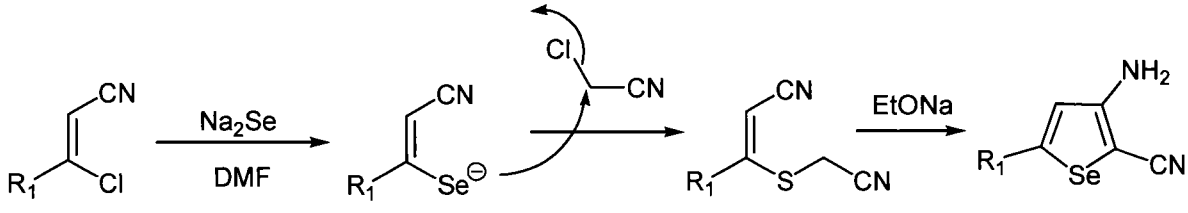
Le séléniure de sodium fraîchement préparé est filtré et mis en suspension dans le DMF. On ajoute ensuite le β-chloroacrylonitrile pour former le sélénate intermédiaire. Celui-ci réagit avec le chlororacétonitrile puis l'éthanolate de sodium permet la cyclisation du sélénophène (Schéma 21 et 22). Les 3-amino-2-cyanosélénophènes substitués **44-49** ont été obtenus avec de bons rendements variant entre 64 et 80% (Tableau 5).[42] Cette méthode est très efficace puisque la réaction a été réalisée sans difficultés avec des quantités préparées pouvant aller jusqu'à 15g. De plus, les sélénophènes obtenus sont très propres. Les composés **44-49** seront utilisés pour le reste de la synthèse sans purification supplémentaire.



44-49

Schéma 21

Mécanisme :



44-49

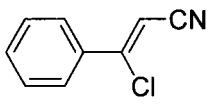
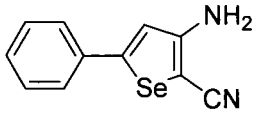
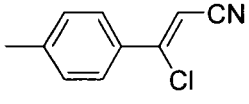
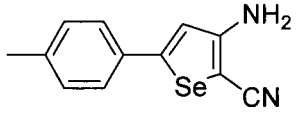
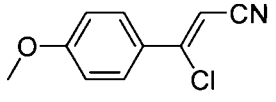
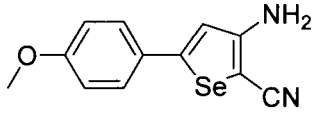
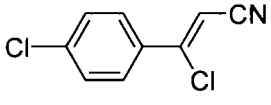
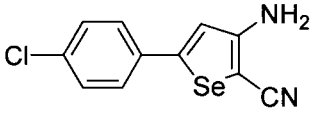
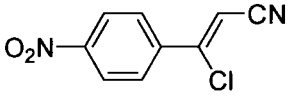
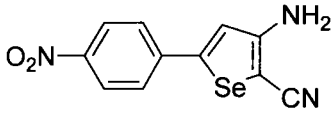
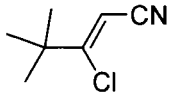
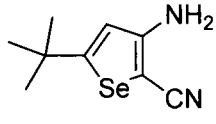
Schéma 22

[10b] Prim, D.; Joseph, D.; Kirsch, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *91*, 137

[41] (a) Cagniant, P.; Perin, P.; Kirsch, G., Cagniant, D. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1973**, *277*, 37. (b) Cagniant, P.; Perin, P.; Kirsch, G., Cagniant, D. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1974**, *279*, 851.

[42] Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2008**, 1600.

Tableau 5 : Synthèse des 3-amino-2-cyanosélénophènes substitués

β-Chloroacrilonitrile	3-Amino-2-cyanosélénophènes	Composé	Rendement (%)
		**44**	64
		**45**	76
		**46**	80
		**47**	77
		**48**	77
		**49**	68

6.3 Conclusion

L'utilisation du séléniure de sodium s'est révélée très pratique pour placer le sélénium dans le cycle et insérer le groupement cyano en position 2 du sélénophène. Les composés synthétisés seront utilisés par la suite dans la réaction de Friedländer.

7. Synthèse du 3,4-diamino-2,5-dicyanothiéno[2,3-b]thiophène

7.1 Bibliographie

Les thiéno[2,3-*b*]thiophènes substitués et leurs méthodes de préparation sont connues depuis les années 1960. Ces composés ont été étudiés et développés dans le cadre de différents projets pharmaceutiques. En fonction de la nature des substituants, ils peuvent avoir des activités antivirales,[43] antibiotiques,[44] et analgésiques.[45] La synthèse des thiéno[2,3-*b*]thiophènes est bien décrite dans la littérature. Gomper et coll. ont décrit en premier la préparation de ces composés à partir des cétènes thioacétals. La méthode a été améliorée et a fait l'objet de plusieurs publications.[46] Au laboratoire, les thiophènes condensés faisaient également partie des axes de recherches[47] et la synthèse des thiéno[2,3-*b*]thiophènes substitués y a été développée par notre équipe (Schéma 23).[48]

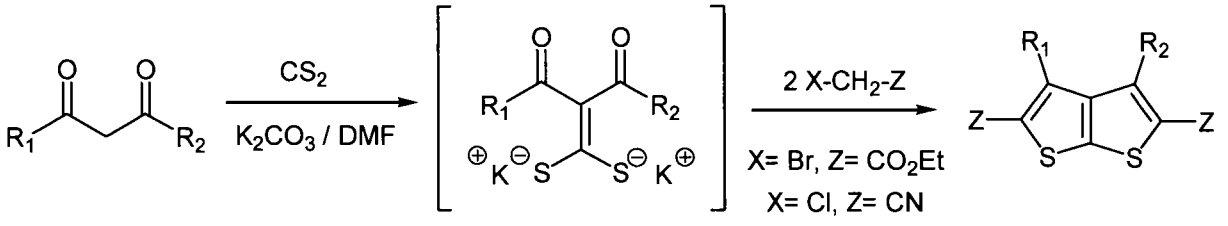


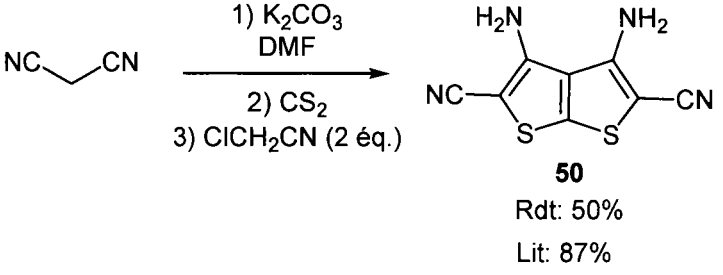
Schéma 23

7.2 Synthèse

Nous avons reproduit la méthode décrite par le laboratoire. Le malononitrile est placé en présence de carbonate de potassium de sulfure de carbone. Le dithiolate ainsi formé réagit avec deux équivalents de chloroacétonitrile pour former le 3,4-diamino-2,5-dicyanothiéno[2,3-*b*]thiophène **50**. Le rendement obtenu est de 50% seulement, ce qui est inférieur à ceux obtenus dans la littérature.[48] Cette réaction n'a été réalisée qu'une seule fois

[43] Peters, D.; Hörnfeldt, A.B; Gronowitz, S. *J. Heterocyclic. Chem.* **1990**, *27*, 2165.
[44] Kukolja, S.; Draheim, S.E.; Graves, B.J.; Hunden, J. Pfeil L.; Cooper, R.D.G; Ott, J.L.; Couter, F.T. *J.Med. Chem.* **1995**, *28*, 1896.
[45] Fabre, D.; Farge, D.; James, C. DE 2,703,624; **1976**; *Chem Abstr.*, 87, 168000v.
[46] (a) Briel, D. *Pharmazie* **1990**, *45*, 895. (b) Rudorf, W.D.; Köditz, J.; Tersakian, A. Chatterjee, S.K. *Liebiegs. Ann. Chem.* **1992**, 387. (c) El-Shafei, A.K.; El-Saghier, A.M.M.; Sultan, A.; Soliman, A.M. *Phosphorus Sulfur* **1992**, *72*, 73. (e) El-Shafei, A.K.; Abdel-Ghany, A.H.; Sultan, A.; El-Saghier, A.M.M. *Phosphorus Sulfur* **1992**, *72*, 15. (f) El-Saghier, A.M.M Bull. *Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *23*, 2704.
[47] Prim. D.; Kirsch, G. *J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2603.
[48] Comel, A.; Kirsch, G. J. *Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 1167.

car la quantité de matière obtenue suffisait pour la suite de la synthèse. Nous n'avons pas répété cette réaction afin d'amélioré le rendement (Schéma 24).



50

Rdt: 50%

Lit: 87%

Schéma 24

7.3 Conclusion

Nous avons reproduit la synthèse du 3,4-diamino-2,5-dicyanothiéno[2,3-*b*]thiophène. Le rendement obtenu est moyen mais suffisant pour le reste de la synthèse. Ce composé servira de précurseur pour obtenir des bis-thiénoquinoléines.

8. Synthèse des 3-amino-4-cyanothiophènes substitués

8.1 Bibliographie

Dans la littérature, les 3-amino-4-cyanothiophènes sont obtenus de plusieurs façons :

- à partir du α-(chlorobenzylidène)malononitrile, du sulfure de sodium et un halogénure activé (Schéma 25).[29]

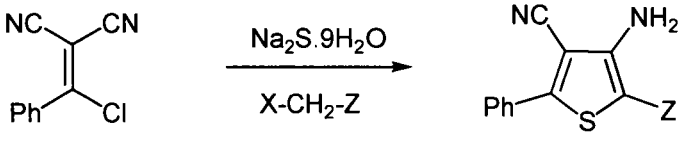


Schéma 25

- à partir du malononitrile en présence de base qui réagit avec le sulfure de carbone[49] ou un isothiocyanate [50 , 51 , 52] puis avec un halogénure activé pour former les 3-amino-4-cyanothiophènes substitués (Schéma 26).

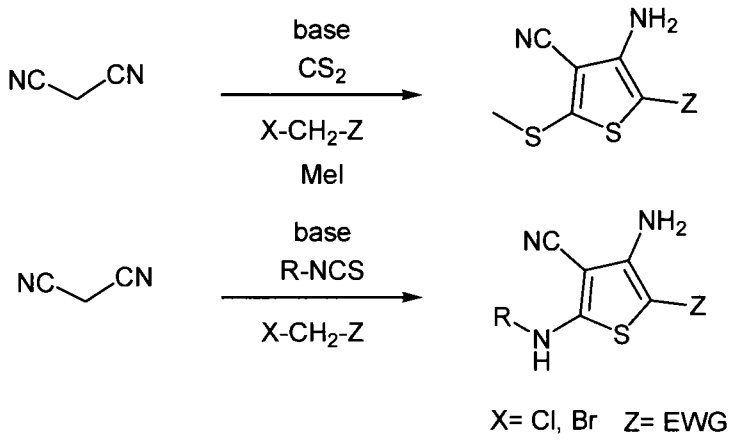


Schéma 26

- ou à partir des cétènes dithioacétals[53] ou des cétènes N,S acétals en présence de sulfure de sodium et d'un halogénure activé ou en présence d'un thioglycolate d'alkyle (Schéma 27).[54]

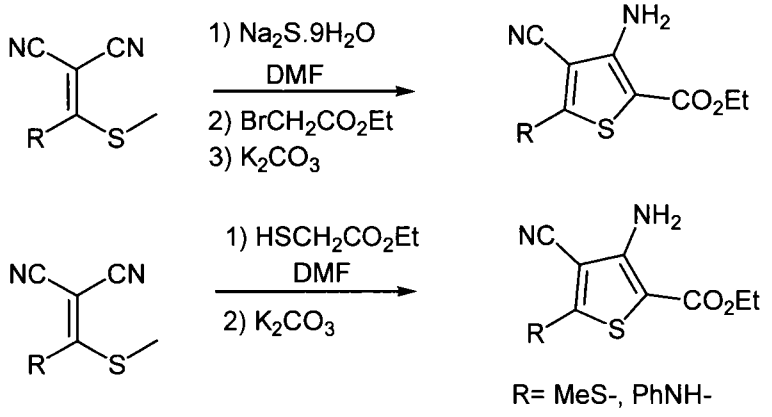


Schéma 27

---

[29] Gewald, K.; Hain, U. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 455.
[36] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *SynLett.* **2003**, 855.
[37] Sommen, G. *Thèse* Université de Metz, **2003.**
[49] (a) Khalil, Z.H.; Yanni, A.S.; Gaber, A.M.; Abdel-Mohsen, Sh.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *162*, 65. (b) Fuentes, J.; Molina, J.L.; Pradera, M.A. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2517. (c) Chiba, T.; Sato, H.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *37*, 2480. (d) El-Shafei, A.K.; Abdel-Ghany, H.A.; Sultan, A.A.; El-Saghier, A.M.M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992,** *73*, 15. (e) Luteijn, J.M.; Dolman, H.; Wals, H.C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5921. (f) Chiba, T.; Sato, H.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3548.
[50] (a) Gewald, K.; Hain, U.; Schmidt, M.; *J. Prakt. Chem.* **1986,** *328*, 459. (b) Fedorov, A.E.; Shestopalov, A.M.; Belyakov, P.A. *Russ. Chem. Bl.* **2003**, *52*, 2063.
[51] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557.
[52] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synlett* **2001**, 1731.
[53] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis* **2003**, 735.
[54] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 257.

8.2 Synthèse

Les cétènes dithioacétals et leurs potentiels synthétiques ont été largement décrits dans la littérature[55] et notamment par Junjappa.[56] De plus, ce thème a fait l'objet d'une thèse[37] et de quelques publications [36,51-54] au sein du laboratoire.

La voie que nous avons choisie de suivre consiste à utiliser le 2-[bis(méhylsulfanyl)methylène]malononitrile **51** comme produit de départ. Ceci présente plusieurs avantages :

- il est facile à préparer à partir du malononitrile ; le cétène **51** est obtenu avec un rendement de 92% (Schéma 28).
- il est le même précurseur pour quatre thiophènes différents **52-55**, ce qui constitue le plus grand avantage (Schéma 29).

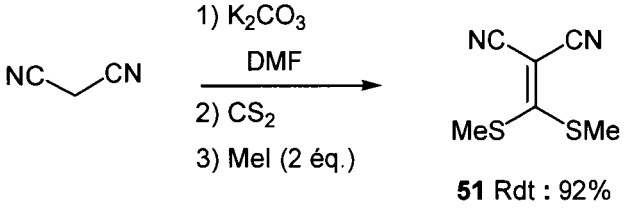


Schéma 28

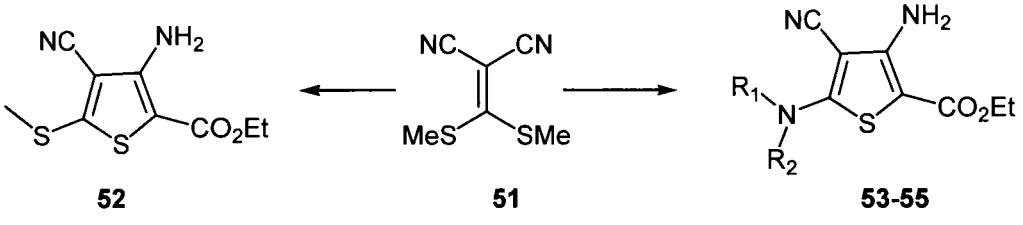
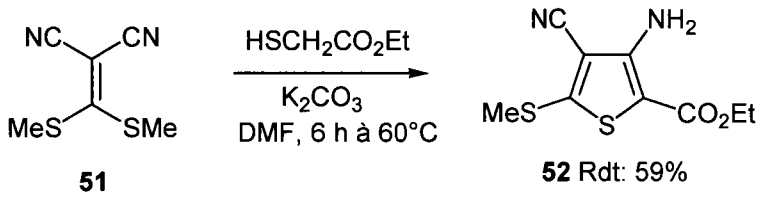


Schéma 29

---

[51] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557.
[52] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synlett* **2001**, 1731.
[53] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis* **2003**, 735.
[54] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 257.
[55] (a) Kolb. M. *Synthesis*, **1990**, 171. (b) Tominaga, Y. *J. Heterocyclic. Chem.* **1989**, *26*, 1167. (c) Yokoyama M., Togo, H.; Kondo, S. *Sulfur Reports* **1990**, *10*, 23.
[56] (a) Gupta, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6633. (b) Gupta, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2561. (c) Gupta, A. K.; Ila, H.;Junjappa, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3703. (d) Singh, O.M.; Junjappa, H. Ila, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1997**, 3561. (e) Barun, O.; Patra, P.K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3797. (f) Kishore, K., Reddy, K.R; Suresh, J.R.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7645. (g) Basveshwar Rao, M.V.; Syam Kumar, U.K.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11563 (h) Mehta, B.K.; Nandi, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12843. (i) Barun, O.; Mohanta, P.K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synlett* **2000**, 653.

Le 3-amino-4-cyano-5-(méthylsulfanyl)thiophène-2-carboxylate d'éthyle **52** est préparé à partir du cétène **51** en présence de thioglycolate d'éthyle et de carbonate de potassium. Le rendement est de 59% (Schéma 30).



51 **52** Rdt: 59%

Schéma 30

Pour la synthèse des 3-amino-4-cyanothiophènes **53-55**, une autre stratégie est envisagée. Dans la littérature, la substitution du groupement méthylsulfanyle par une amine est bien décrite.[57] Cela conduit à des cétène N,S acétals qui sont utilisés pour former des hétérocycles. Ainsi nous pouvons imaginer la synthèse de 3-amino-4-cyanothiophènes substitués en position 5 par des amines secondaires comme la morpholine, la benzylpipérazine ou la pyrrolidine. L'intérêt d'utiliser le cétène **51** et de le substituer avant de construire le thiophène, ce permet d'éviter une réaction de substitution nucléophile aromatique.

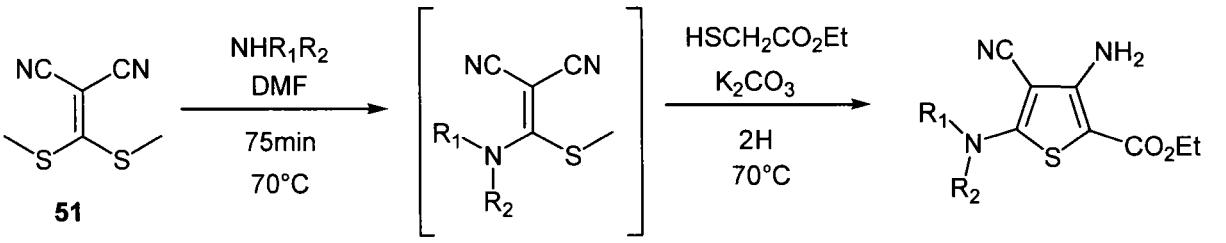
Nous proposons une stratégie un peu plus évoluée. En effet, nous proposons de combiner ces deux réactions en une seule. C'est-à-dire que la première étape de la synthèse est une addition de Michaël avec une amine secondaire sur le cétène **51**, le cétène N,S acétal formé n'est pas isolé et nous formons le thiophène en utilisant le thioglycolate d'éthyle (Schéma 31, Méthode A) ou le sulfure de sodium avec du bromoacétate d'éthyle (Schéma 32, Méthode B). Dans la bibliographie, il n'y a qu'une référence ou la synthèse de 2,4,-diaminothiophènes est réalisée en une seule réaction en phase solide.[58]

---

[57] (a) Yokoyama, M.; Tohnishi, M.; Kurihara, A.; Imamoto, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1933. (b) Tominaga, Y.; Honkawa, Y.; Hara, M.; Hosomi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 775. (c) Pohl, M.; Bechstein, U.; Paetzel, M.; Liebscher, J.; Jones, P.G. *J. Prakt. Chem.* **1992**, *334*, 630. (d) Hosomi, A.; Miyashiro, Y.; Yoshida, R.; Tominaga, Y.i; Yanagi, T.u; Hojo, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5308.

[58] Stephensen, H.; Zaragoza, F.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6096.

Méthode A :

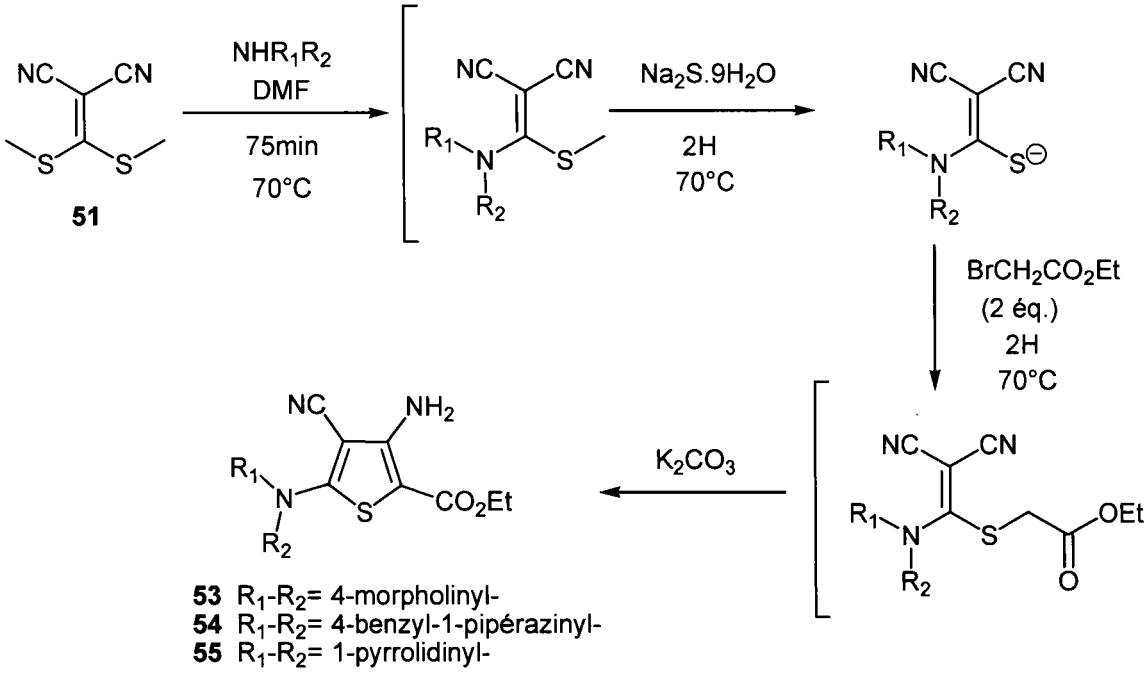


53 R_1-R_2= 4-morpholinyl-
54 R_1-R_2= 4-benzyl-1-pipérazinyl-
55 R_1-R_2= 1-pyrrolidinyl-

Schéma 31

Avec la méthode A, le thioglycolate d'éthyle substitue le groupement méhylsulfanyle du cétène N,S-acétal intermédiaire et le carbonate de potassium permet la cyclisation du thiophène (Schéma 31). Les thiophènes **53, 54** et **55** sont obtenus avec des rendements respectifs de 28, 40 et 80% (Tableau 6).

Méthode B :

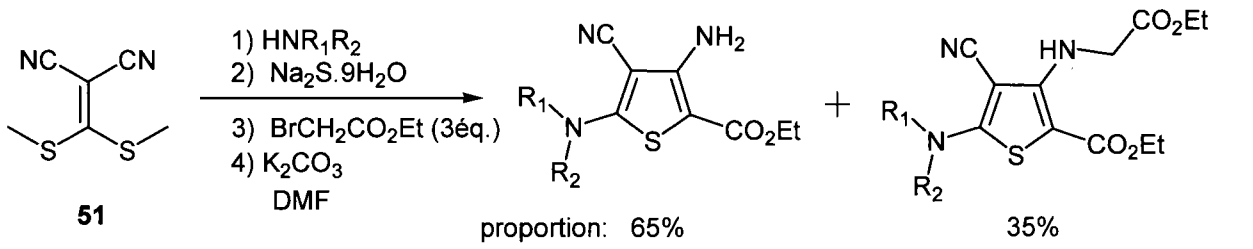


53 R_1-R_2= 4-morpholinyl-
54 R_1-R_2= 4-benzyl-1-pipérazinyl-
55 R_1-R_2= 1-pyrrolidinyl-

Schéma 32

Avec la méthode B, le sulfure de sodium réagit avec le cétène N,S acétal intermédiaire pour former le thiolate. Ensuite, le bromoacétate d'éthyle est ajouté et le carbonate de sodium permet la cyclisation du thiophène (Schéma 32). Pendant cette réaction, deux équivalents de méthylthiol sont libérés successivement. Ainsi lorsqu'on utilise la méthode B, le méthylthiol

peut réagir avec le bromoacétate d'éthyle. Nous avons remarqué qu'il est préférable d'ajouter plusieurs équivalents de bromoacétate d'éthyle plutôt qu'un seul pour augmenter le rendement. Ainsi on peut choisir le nombre d'équivalents de bromoacétate d'éthyle. Comme il y a deux équivalents de méthylthiol dans le milieu, l'idéal serait d'ajouter 3 équivalents de bromoacétate d'éthyle. Pourtant, nous obtenons un mélange, entre les thiophènes attendus **53-54** et les composés **56-57**. Les proportions sont déterminées par RMN. Ainsi le 3-amino-4-cyanothiophène réagit avec le bromoacétate d'éthyle en excès (Schéma 33). En utilisant, deux équivalents ce phénomène ne se produit pas et nous obtenons seulement, les composés **52-54** avec des rendements respectifs de 43-77% (Tableau 6).

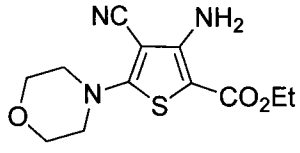
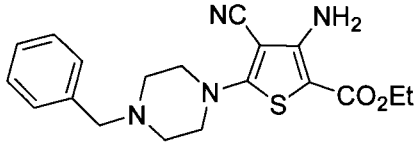
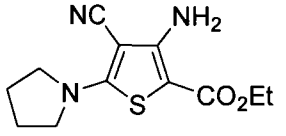


53 R_1-R_2= 4-morpholinyl
54 R_1-R_2= 4-benzyl-1-pipérazinyl

56 R_1-R_2= 4-morpholinyl
57 R_1-R_2= 4-benzyl-1-pipérazinyl

Schéma 33

Tableau 6 : Synthèse des 3-amino-4-cyanohiophènes

3-Amino-4-cyanothiophènes	Composé	Rendement (%)	
		Méthode A	Méthode B
	**53**	28	43
	**54**	40	50
	**55**	80	77

8.3 Conclusion

Nous avons synthétisé le thiophène **52** comme décrit dans la bibliographie. Nous avons aussi découvert une nouvelle méthode pour préparer les thiophènes **53-55** substitués en position 5 par une amine secondaire. Cette méthode est très simple et très rapide. De plus les rendements obtenus sont satisfaisants. Les thiophènes **52-55** seront utilisés par la suite pour préparer les thiéno[3,4-b]quinoléïnes.

9. Synthèse des 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles

9.1 Bibliographie

Les thiazoles sont bien décrits dans la littérature. On retrouve ce motif dans des produits naturels et dans des produits pharmaceutiques.[59] La synthèse des 4-amino-5-cyano[1,3]thiazoles se fait généralement à partir du sel de potassium du méthylcyano-dithiocarbonate (Schéma 34).[60]

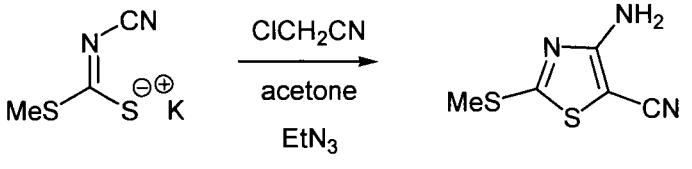


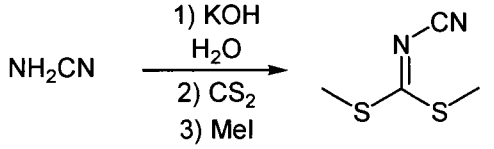
Schéma 34

[59] (a)Masquelin, T.; Obrecht, D. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 153. (b) Zabriskie, T. M.; Mayne, C. L.; Ireland, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7919. (c) Hara, M.; Asano, K.; Kawamoto, I.; Takiguchi, I.;Katsumata, S.; Takahashi, K.; Nakano, H. J. *J. Antibiot.* **1988**, *42*, 1768. (d) Crews, P.; Kakou, Y.; Quinoa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4365 (d) Metzger, J. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley: New York, 1979; p 34. (e) Metzger, J. V. *In Thiazoles and their Benzo Derivatives*, Potts, K. T., Ed.; Pergamon: New York, 1984; Vol. 6.

[60] (a) Walek, W.; Pallas, M.; Augustin.M. *Tetrahedron,* 1976, 32, 623. (b) Wobig, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *764*,125.

9.2 Synthèse

Au paragraphe précédent, nous avons réalisé la synthèse des 3-amino-4-cyanothiophènes substitués à partir du cétène **51**. Nous proposons de transposer cette méthode au thiazole en utilisant le diméthylcyanodithioimidocarbonate **58.** Comme indiqué dans la littérature,[61] ce dernier est obtenu facilement à partir de la cyanamide (Schéma 35).



58 Rdt: 71%

Schéma 35

Ensuite, le composé **58** est mis en réaction avec le sulfure de sodium, le thiolate formé réagit avec le chloroacétonitrile puis le carbonate de potassium permet la cyclisation du 4-amino-5-cyano-2-méthylsulfanyl-1,3-thiazole **59**. Lors de cette réaction, un équivalent de méthylthiolate de sodium est libéré. Quand un seul équivalent de chloroactonitrile est utilisé, le rendement à la fin de la réaction est seulement de 0,7%. On peut donc supposer le chloacétonitrile réagit préférentiellement avec le méthylthiolate de sodium plutôt qu'avec le thiolate formé. Cette hypothèse est confirmée par CCM. Nous avons donc relancé la réaction en utilisant cette fois 2 équivalents de chloroacétonitrile. Nous avons obtenu le thiazole **59** avec un rendement de 85% et sans produit secondaire (Schéma 36). Ceci confirme que l'équivalent de méthtylthiolate relargué réagit d'abord avec le chloroacétonitrile puis c'est le thiolate qui réagit avec l'acétonitrile.

[61] (a) Timmons, R.J.; Wittenbrook, L.S. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 1566. (b) Buckman, J.; Pera, J.D.; Appling, J.W. U.S. Patent 2 881 071, 1959 *Chem. Abstr.*, **1959**, *53*, 20678d (c) Yokoyama, M.; Kumata, K.; Yamada, N.; Noro, H.; Sudo, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2309. (d) Suyama, T.; Suzuki, N.; Nishimura, M.; Saitoh, Y.; Ohkoshi, H.; Yamaguchi, J.I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 873. (e) Elgemeie, G.H.; Sood, S.A. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 743. (f) Alqaradawi, S.Y.; Elgemeie, G.H. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 805.

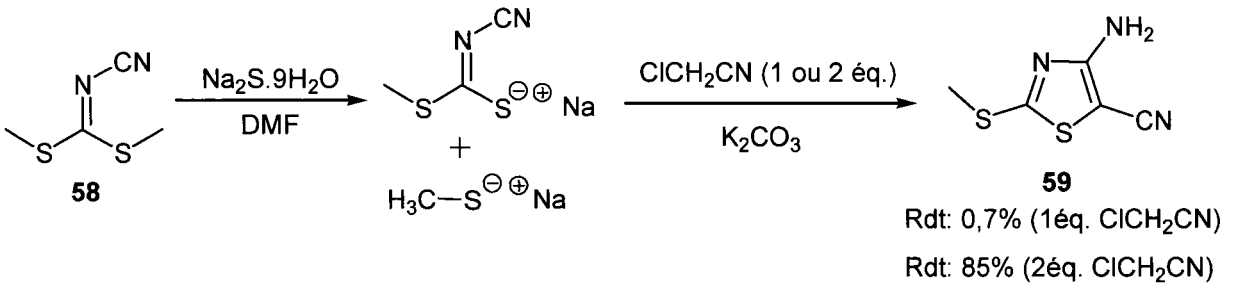


Schéma 36

A partir du thiazole **59,** on peut synthétiser d'autres thiazoles en profitant de la labilité du groupement méthylsulfanyle en position 2 du thiazole. Comme décrit précédemment dans la littérature sur des composés similaires,[62] la substitution nucléophile aromatique avec des amines secondaires a été réalisée. Le thiazole **59** est dissous dans 5 équivalents d'amine et la solution est chauffée au reflux pendant une nuit (Schéma 37). Les thiazoles **60** et **61** sont obtenus avec d'excellents rendements de 90 et 95% respectivement (Tableau 7, Méthode A).

Méthode A

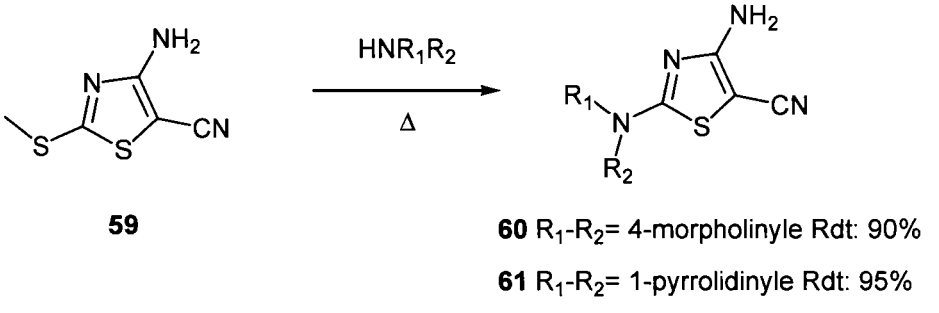


Schéma 37

Dans la littérature, Ried et coll. ont décrit la synthèse de thiazoles en deux étapes. La première est la substitution du diméthylcyanodithioimidocarbonate **58** par la morpholine. L'intermédiaire est isolé et réagit ensuite avec du thioglycolate d'éthyle pour former le

[62] (a) Gewald, K.; Schaefer, H.; Eckert, K.; Jeschke, T. *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 206. (b) Gruner, M.; Rehwald, M.; Eckert, K.; Gewald, K. *Heterocycles* **2000**, 53, 2363. (c) Walczynski, K.; Zuiderveld, O.P.; Timmerman, H. *Eur. J. Med. Chem.*. **2005**, 40, 15. (d) Seybold, G.; Eilingsfeld, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *9*, 1271. (e) Eilingsfeld, H.; Swybold G. DE 2713573; **1978**

thiazole.[63] D'après ce que nous avons réalisé dans le paragraphe précédent, nous avons supposé que nous pouvions réunir ces deux étapes en une seule et même réaction séquentielle. Dans la bibliographie, il n'y a qu'une référence où les 2,4-diaminothiazoles sont synthétisés en une seule réaction en phase solide.[64]

Ainsi, le diméthylcyanodithioimidocarbonate **58** est dissous dans le DMF, puis un équivalent d'amine est ajouté et le mélange est chauffé une heure à 70°C. Un équivalent de méthylthiol est relaché. Le sulfure de sodium est alors ajouté pour former le thiolate et un équivalent de méthylthiolate est relargué dans le milieu réactionnel. Le chloroacétonitrile est ensuite ajouté. Le carbonate de potassium permet la cyclisation (Schéma 38). Les thiazoles sont obtenus avec de bons rendements (Tableau 7, Méthode B). On remarque que les rendements sont meilleurs lorsqu'on utilise trois équivalents de chloroacétonitrile plutôt que deux. Le troisième équivalent réagit sûrement avec le méthylthiol relargué.

Méthode B

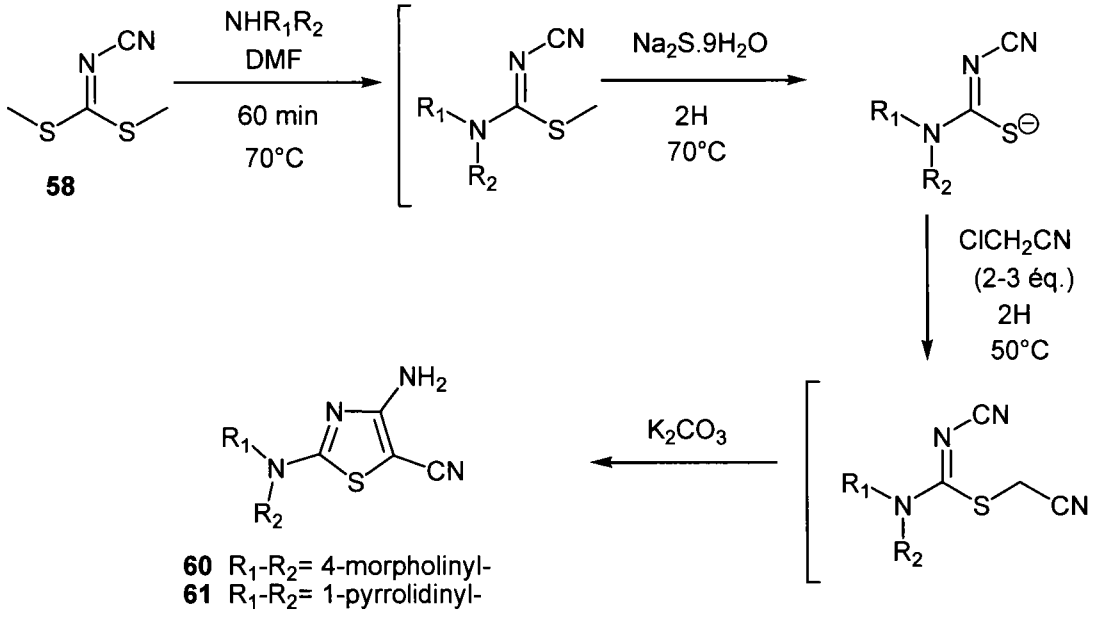
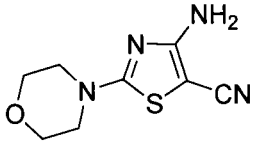
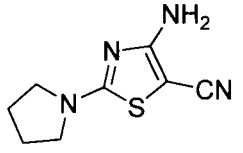


Schéma 38

[63] (a) Ried, W.; Kuhnt, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *4*, 780-784; (b) Ried, W.; Broft, G.W.; Bats, J.W. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1547 (c) Ried, W.; Kuhnt *Synthesis* **1987**, *10*, 940.
[64] Lee, I.Y.; Lee, J.Y.; Lee, H.J.L.; Gong, Y.D. *Synlett* **2005**, 2483.

Tableau 7 : Synthèse des 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles substitués

4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles	Composé	Rendement (%)	
		Méthode A	Méthode B
	**60**	substitution : 90 global : 76	57 (2 éq.) 78 (3 éq.)
	**61**	substitution : 95 global : 80	67 (2 éq.) 76 (3 éq.)

En terme de rendement global, la méthode A et la méthode B sont équivalentes mais la méthode B est plus élégante et permet de raccourcir la synthèse d'une étape.

Lorsqu'on veut avoir un 4-amino-5-cyanothiazole substitué par un groupement anilino, la réaction de substitution nucléophile ne marche pas. Ainsi, pour préparer le thiazole **62,** nous avons utilisé une méthode décrite par Gewald et coll. [65] La cyanamide, le carbonate de potassium, l'isothiocyanate de phényle et le chloroacétonitrile conduisent en une étape au thiazole **62** avec un excellent rendement de 92% (Schéma 39).

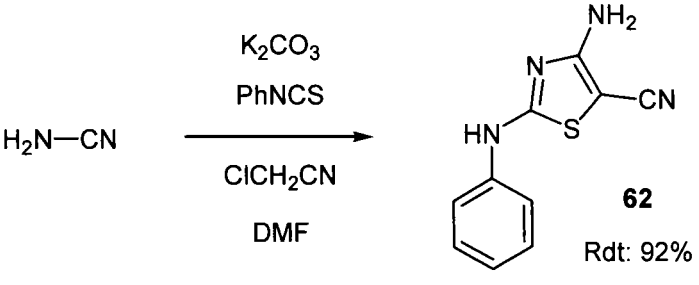


Schéma 39

[65] Gewald, K.; Hain, U. *J. Prakt. Chem.* **1975**, *317*, 329.

9.3 Conclusion

Nous avons réussi à synthétiser en une seule étape les thiazoles **59-62** à partir du diméthylcyanodithioimidocarbonate **58.** Nous avons trouvé les conditions de réaction pour cette réaction séquentielle. Ainsi les rendements obtenus sont comparables avec ceux de la substitution nucléophile. Les thiazoles **59-62** seront utilisés comme précurseurs des analogues thiazoliques de la Tacrine.

Avant de passer au chapitre deux et d'utiliser les analogues hétérocycliques des anthranilonitriles, nous allons faire une petite parenthèse et étendre la méthode développée aux paragraphes à d'autres halogénures activés. C'est-à-dire que nous allons utiliser les β-chloroacrylonitriles avec le sulfure de sodium et le séléniure de sodium et d'autre halogénure d'alkyl tels que le 4-chloroacetoacetate d'éthyle et le bromonitrométhane. Cela nous donnera accès à des nouveaux composé qui n'apparaissent pas encore dans la littérature.

10. Synthèse des 7-hydroxythiéno[3,2-b]pyridin-5(4H)-ones

10.1 Bibliographie

La 4-Hydroxy-2(1*H*)-quinolinone **63** est bien connue et étudiée par plusieurs équipes très tôt (Schéma 27).[66] Ensuite, les 4-hydroxy-3-phényl-2(1*H*)-quinolinones **64** font parti des plus puissant inhibiteurs de glycine des récepteurs NMDA (N-méthyl-d-asparte).[67] Les 7-hydroxythiéno[2,3-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones **65** sont décrits aussi comme des inhibiteurs de glycine des récepteurs NMDA (Schéma 40).[68,69]

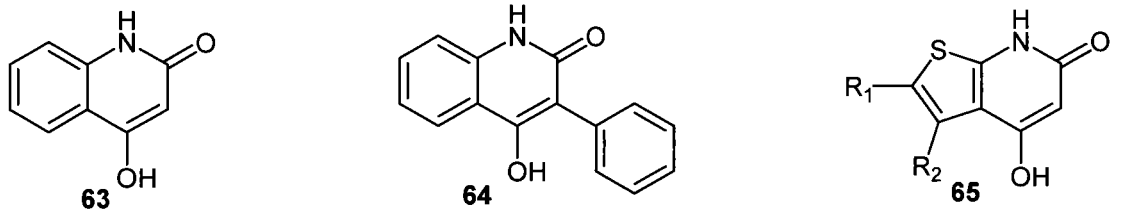


Schéma 40

Par contre seulement deux exemples de of 7-hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones (**66** et **67**) sont décrit dans la littérature (Schéma 41). Le composé **66** est préparé en trois étapes à partir de l'éthyle 3-amino-2-thiophènecarboxylate.[70] Le composé **67** est lui préparé en deux étapes a partir du 3-amino-2-thiophènecarboxylate de méthyle, du chlorure de phénylacétyle et une basse forte qui permet la cyclisation (Schéma 41).[69,71]

---

[66] (a) Franck, R.; Gilligan, J-M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*; 222. (b) Bornstein, J.; Reid, W.; Torres, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2760. (c) Bruckle, D., Cantello, B.; Smith, H.; Spicer, B. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 726.

[67] McQuaid, L. A.; Smith, E. C. R.; Lodge, D.; Pralon, E.; Wikel, J. H.; Calligaro, D.O.;O'Malley, P.J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3423.

[68] (a) Buchstaller, H.-P.; Siebert C. D.; Lyssy, R. H.; Ecker, G.; Krug, M.; Berger, M. L.; Gottschlich, R.; Noe. C. R. *Sci. Pharm.* **2000**, *68*, 3-14. (b) Buchstaller, H.-P.; Siebert, C. D.; Lyssy, R. H.; Frank, I.; Duran, A.; Gottschlich, R.; Noe, C. R. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 279-293. (c) Noe, C. R.; Buchstaller,H.-P.; Siebert C. D. *Pharmazie* **1996**, *51*, 833-836.

[69] Buschtaller, H-P.; Siebert, C.; Steimetz, R.; Frank, A.; Berger, M.; Gottschlisich, R.; Leibrock, J.; Krug, M.; Steinhilber, D.; Noe, C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 864.

[63] Buschtaller, H-P.; Siebert, C.; Steimetz, R.; Frank, A.; Berger, M.; Gottschlisich, R.; Leibrock, J.; Krug, M.; Steinhilber, D.; Noe, C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 864.

[70] (a) Lee, D-J.; Kim, K. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4867. (b) Baker, J.M.; Huddelston, P.R; Chadwick, N.; Keenan, G.J. *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, 6-7.

[71] Genevois-Borella, A.; Vuilhorgne, M.; Mignani, S. Heterocycles, **2002**, *57*, 317.

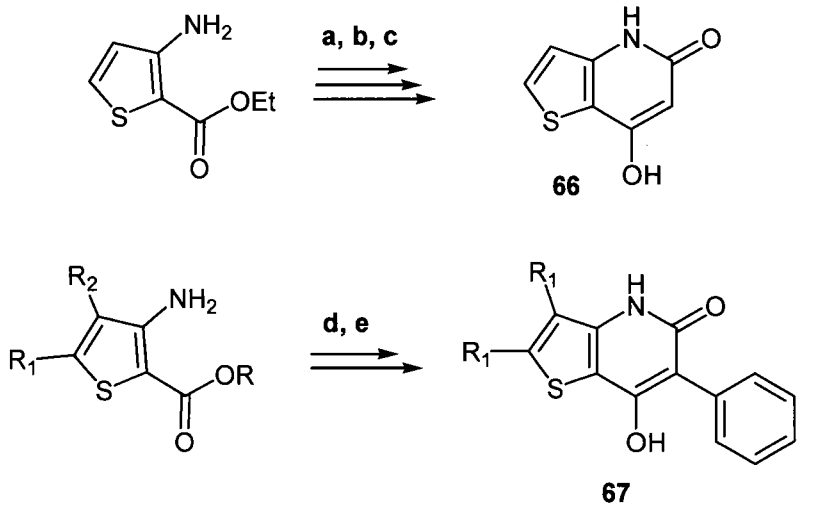


Schéma 41 : *Conditions et réactifs* : **a** AcO_2, reflux; **b** NaH, DMF; **c** Hyd., reflux; **d** $PhCH_2COCl$, dioxane; **e** $KN(Si(CH_3)_3)_2$, THF

Récemment, Rodinovskaya et coll. ont décrit la synthèse de la 4-hydroxy-7-méthyl-pyridino[2,3-*d*]thiéno[3,2-*b*]pyridin-2(1*H*)-one **69** en une étape à partir du sel de 2-thioxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile **68** (Schéma 42).[72]

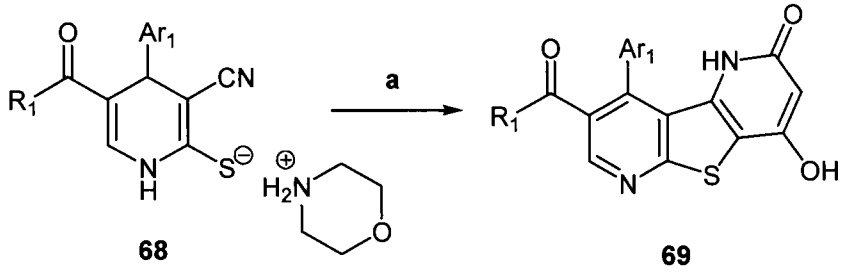


Schéma 42 : *Conditions et réactifs* : **a** $ClCH_2COCH_2COOEt$, KOH, EtOH, reflux

10.2 Synthèse

Nous avons profité de la possibilité de synthétiser les 7-hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones à partir des β-chloroacrylonitriles. Cette réaction est une réaction multi étape : le sulfure de sodium réagit avec les β-chloroacrylonitriles pour former le thiolate intermédiaire qui substitue 4-chloroacétoacétate d'éthyle. Puis la cyclisation s'effectue en milieu alcalin

[72] Rodinovskaya, L.; Shestopalov, A.; Gromova, Shestopalov, A. *Synthesis* **2006**, 2357.

suivi d'une hydrolyse acide pour obtenir les 7-hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones **70-78** (Schéma 43 et 44) avec des rendements entre 72 et 98%. Cependant, les β-chloroacrylonitriles α,β disubstitués ne se comportent pas de la même manière dans les mêmes conditions de réaction. En effet, le composé **79** est obtenu avec un rendement de 2% seulement tandis que les produits **80-81** n'ont pas pu être isolés. En ce qui concerne le composé **78**, il est obtenu avec un rendement de 75% puisque le β-chloroacrylonitrile de départ est seulement sous la forme Z (Tableau 8).

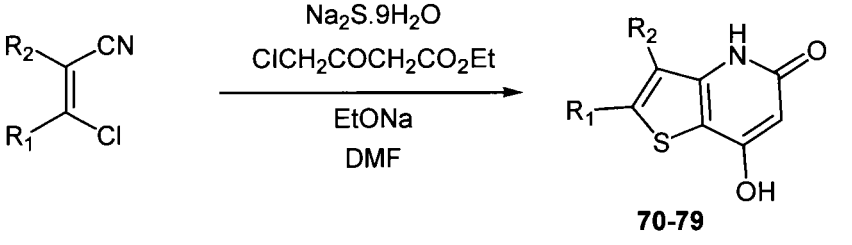


Schéma 43

Mécanisme :

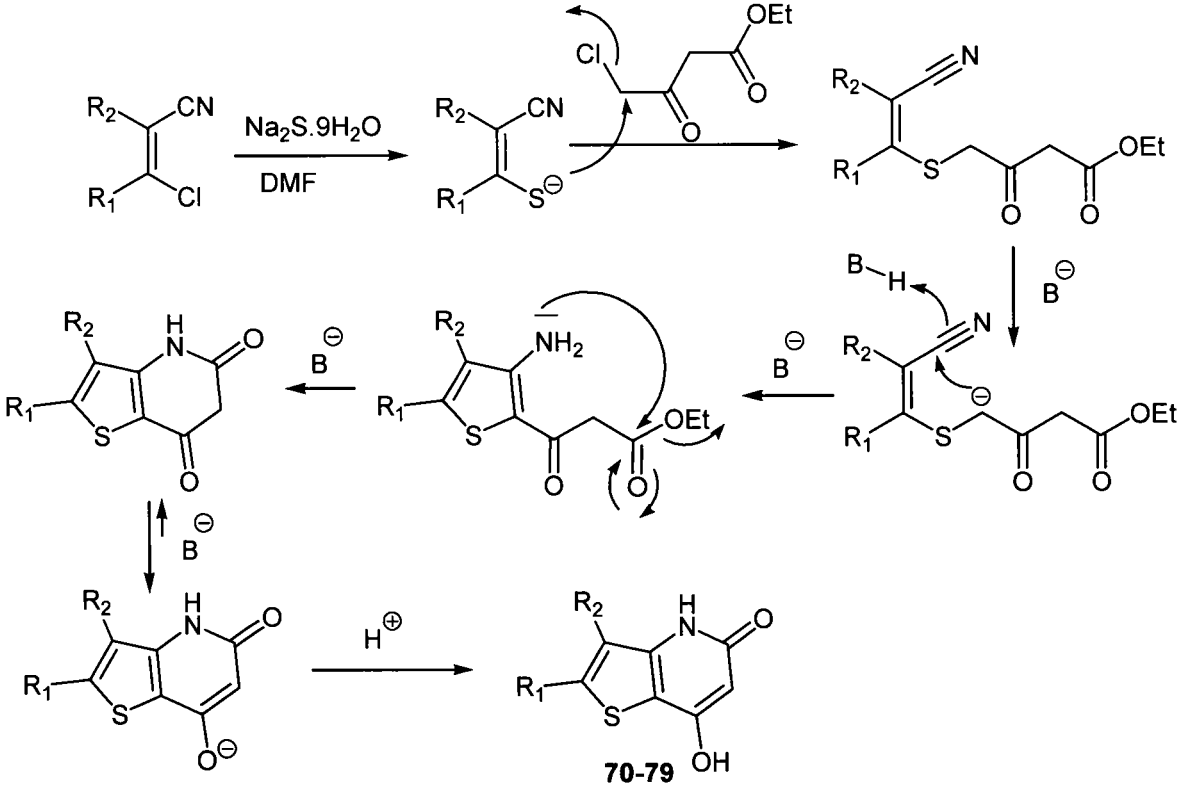


Schéma 44

Tableau 8 : Synthèse des 7-hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones

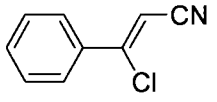
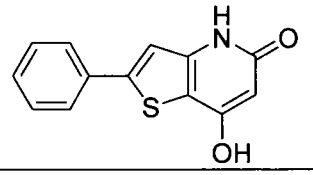
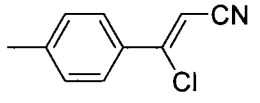
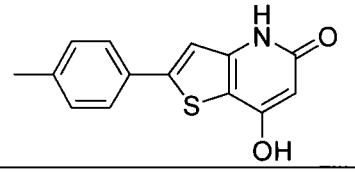
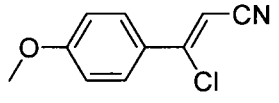
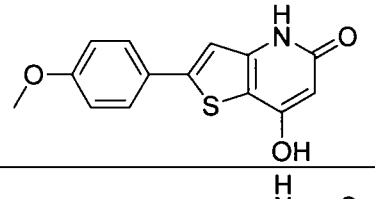
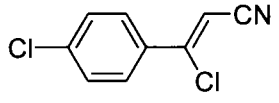
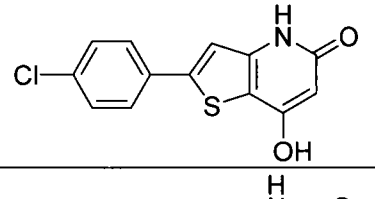
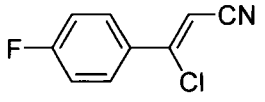
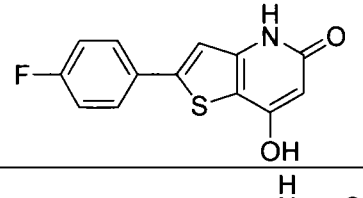
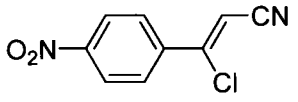
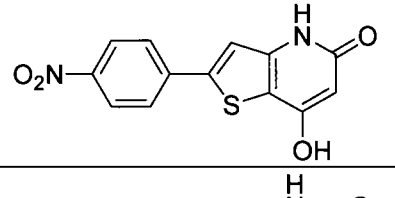
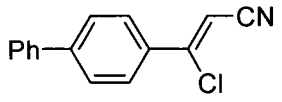
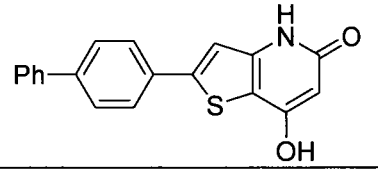
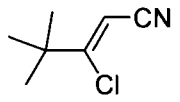
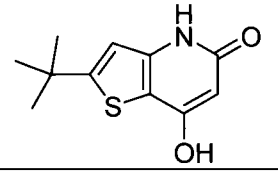
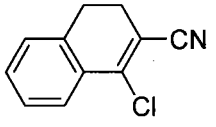
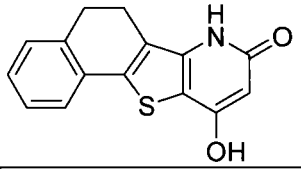
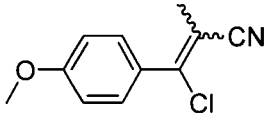
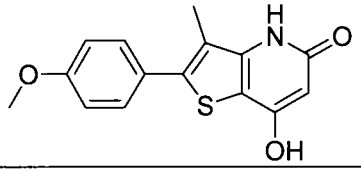
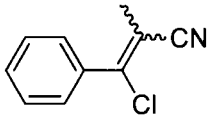
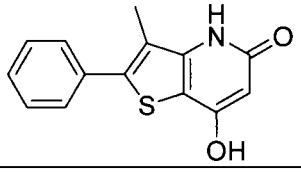
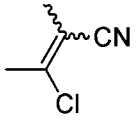
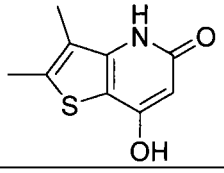
β-Chloroacrylonitrile	7-Hydroxythiéno [3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones	Composé	Rendement (%)
		**70**	72
		**71**	74
		**72**	80
		**73**	95
		**74**	88
		**75**	98
		**76**	80
		**77**	70

Tableau 8 : Synthèse des 7-hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones (suite)

β-Chloroacrylonitrile	7-Hydroxythiéno [3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones	Composé	Rendement (%)
		**78**	76
		**79**	2
		**80**	Mélange de produits
		**81**	Mélange de produits

10.3 Conclusion

Nous avons réalisé la synthèse de 10 nouvelles 7-hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones en une seule étape à partir des β-chloroacrylonitriles β-substitués. Cette réaction s'applique β-chloroacrylonitriles α,β-disubstitués seulement quand il sont sous la forme de l'isomère Z. Nous avons donc étendu l'étude de cette réaction au 2-chloronicotinonitrile pour avoir accès à la 4-hydroxy-7-méthyl-pyridino[2,3-*d*]thiéno[3,2-*b*]pyridin-2(1*H*)-one.

11. Synthèse de la 4-hydroxy-7-méthyl-pyridino[2,3-d]thiéno[3,2-b]pyridin-2(1H)-one

11.1 Bibliographie

Dans la littérature, les 4-hydroxypyridino[2,3-*d*]thiéno[3,2-*b*]pyridin-2(1*H*)-ones **82** sont synthétisées par trois méthodes à partir :

- des 3-cyano-2-thioxo-1,2-dihydro-3-pyridines **82** [73,74]
- des 4-[(3-cyano-2-pyridinyl)sulfanyl]-3-oxobutanoate d'éthyle **83** [72,74]
- des 3-(3-aminothiéno[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-3-oxopropanoates d'éthyle **84** [73a,74] (Schéma 45).

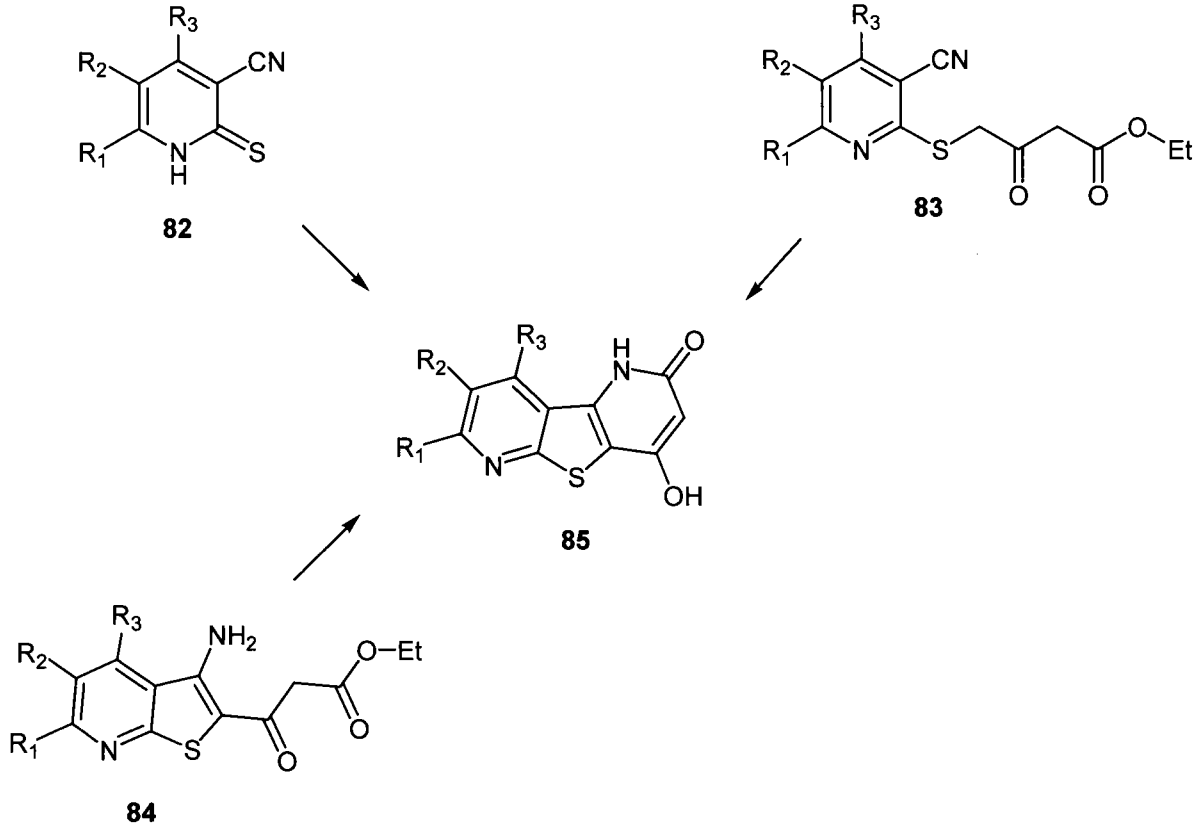


Schéma 45

[72] Rodinovskaya, L.; Shestopalov, A.; Gromova, Shestopalov, A. *Synthesis* **2006**, 2357.

[73] (a) Dunn, A.D.; Norrie, R. *J. Prakt. Chem.* **1992,** *334*, 483. (b) Shestopalov, A.A.; Gromova, A.V.; Rodinovskaya, L A.; Nikishin, K.G.; Litvinov, V.P.; Shestopalov, A. *Russ. Chem. Bl.* **2004**; *53,* 2353. (c) Moryashova, S.I.; Salamandra, L.K.; Fedorov, A.E.; Rodinovskaya, L.A.; Shestopalov, A.M.; Semenov, V.V. *Russ. Chem. Bl.***1998**, *47*, 357.

[74] Rodinovskaya, L.A.; Shestopalov, A.M. *Russ. Chem. Bl.* **2000**, *49*, 348

D'autre part, la synthèse des thiéno[2,3-*b*]pyridines a été développée au laboratoire à partir des 2-chloronicotinonitriles et du thioglycolate d'éthyle dans le DMF et en milieux basique (Schéma 33).[75] Donc la substitution nucléophile aromatique du chlore en position 2 est possible.

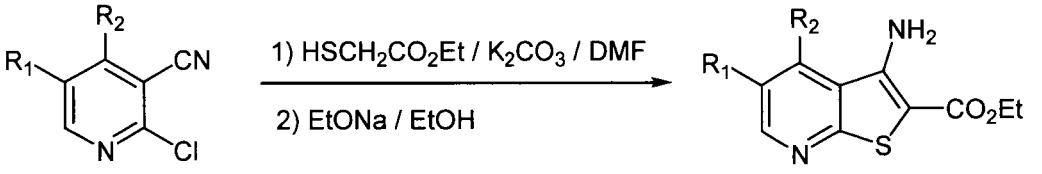


Schéma 46

Ici nous allons utiliser le 2-chloro-6-méthylnicotinonitrile[76,77] comme produit de départ et adapter les conditions de réaction pour obtenir directement la 4-hydroxy-7-méthyl-pyridino[2,3-*d*]thiéno[3,2-*b*]pyridin-2(1*H*)-one en utilisant le sulfure de sodium le 4-chloroacétoacétate d'éthyle et une base.

11.2 Synthèse

Nous avons fait réagir le 2-chloro-6-méthylnicotinonitrile avec le sulfure de sodium, puis le 4-chloroacétoacétate d'éthyle (Schéma 47). L'éthanolate de sodium en solution dans l'éthanol est ajouté pour permettre la cyclisation. Malheureusement, l'éthanolate a substitué le groupement en position 2 et nous obtenons un mélange entre le produit attendu **86** et le 2-éthoxy-6-méthylnicotinonitrile **87**. Les proportions sont déterminées par RMN, le rapport **86/87** est 4/1 (Schéma 47). L'utilisation du carbonate de sodium à la place de l'éthanolate de sodium permet d'obtenir le produit uniquement **86** avec un rendement e 80% (Schéma 48).

[52] Rodinovskaya, L.; Shestopalov, A.; Gromova, Shestopalov, A. *Synthesis* **2006**, 2357.
[53a] Dunn, A.D.; Norrie, R. *J. Prakt. Chem.* **1992,** *334*, 483.
[54] Rodinovskaya, L.A.; Shestopalov, A.M. *Russ. Chem. Bl.* **2000**, *49*, 348
[75] Aadil, M.; Kirsch, G. Phosphorus, Sulfur and Silicon **1993**, *82*, 91.
[76] (a) Mariella, R.; Cope, A.; Krueger, J.; Marshall, D.; *Organic Syntheses* **1963**, *4*, 210. (b) Hardtmann, G. E.; Huegi, B.; Koletar, G.; Kroin, S.; Ott, H.; *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 636.
[77] Kaminski, T. *Thèse*, Université de Metz, **2007.**

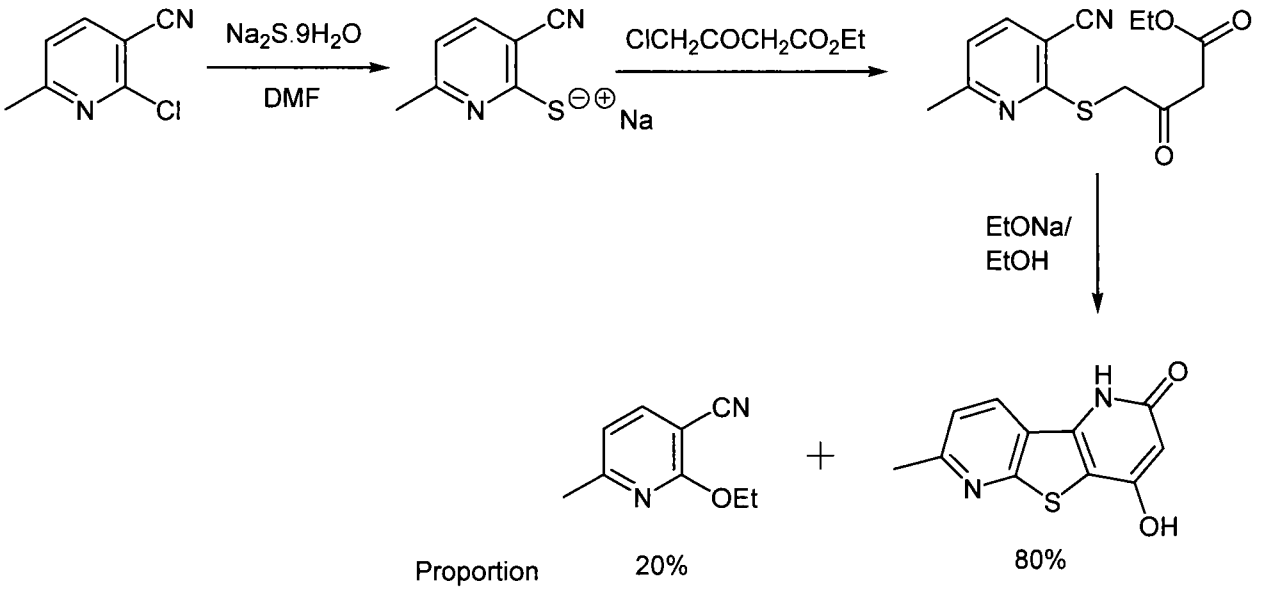


Schéma 47

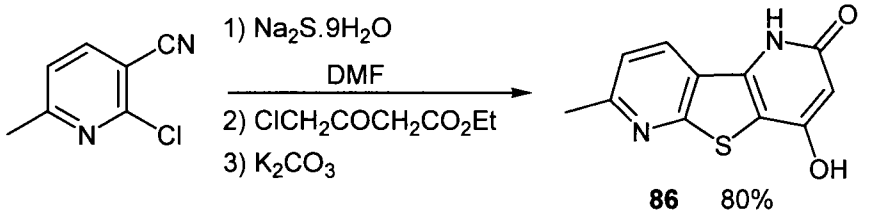


Schéma 48

11.3 Conclusion

La synthèse de la 4-hydroxy-7-méthyl-pyridino[2,3-*d*]thiéno[3,2-*b*]pyridin-2(1*H*)-one **86** montre qu'une voie alternative et directe peut être envisagée pour la préparation des 4-hydroxy-pyridino[2,3-*d*]thiéno[3,2-*b*]pyridin-2(1*H*)-ones, à partir des 2-chloro-3-niconitriles. Maintenant nous allons utiliser les β-chloroacroléines avec le boromonitrométhane afin d'obtenir des 3-amino-2-nitrothiophènes et sélénophènes.

12. Synthèse des 3-amino-2-nitrothiophènes substitués

12.1 Bibliographie

Les 3-amino-2-nitrobenzo[*b*]thiophènes sont aussi utilisées comme intermédiaire pour la synthèse de pigments. [78] Les composés *ortho*-amino-nitro sont intéressants car le groupement nitro peut être considéré comme un groupement amine "protégé". En réduisant ce type de composé, nous aurions accès à des 2,3-diaminothiophènes qui ne sont pas connus pour le moment. Cela donnerait de nombreuses possibilités de synthèse. Les 2-aminoanilines se condensent avec un aldéhyde pour donner les benzimidazoles.[79] Et les 2-nitroanilines sont aussi utilisées pour obtenir des benzimidazoles.[80] Ces molécules sont connues pour avoir de nombreuses propriétés biologiques (antiviraux, antihistaminiques, antifongique...) [81] Récemment, Borza et coll ont montré que les benzimidazole-2-carboxamides sont des antagonistes de récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate).[82] Les antagonistes de récepteurs de NMDA sont utilisés actuellement pour lutter contre la maladie d'Alzheimer (Ebixa®) ou peuvent etre pris en complément d'inhibiteurs d'actétylcholinestérase. C'est donc pour cela que la synthèse des 3-amino-2-nitrothiophènes se révèle intéressante dans le cadre de cette thèse.

Pour la synthèse des 3-amino-2-nitrothiophènes, l'utilisation du bromonitrométhane est fréquente[29, 83](Schéma 49 et 50).

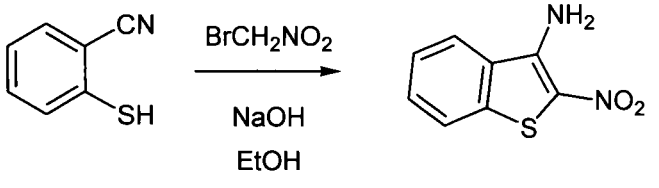


Schéma 49

[29] Gewald, K.; Hain, U. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 455.
[78] Hallas, G.; Towns, A. D. *Dyes and Pigments.* **1997**, *3*, 219
[79] (a) Wright, J.B; *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 397. (b) Preston, P.N. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 279.
[80] Yang, D.; Fokas, D.; Li, J.; Libing, Y.; Baldino, C.M. *Synthesis*, **2005**, 47
[81] (a) Spasov, A.A.; Yozhitsa, I.N.; Bugeava, L.I.; Anisimova, V.A. *Pham. Chem. J.* **1999**, *33*, 232. (b) Preston, P.N. *In the Chemistry of Heterocyclic compounds, Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic compounds*, Vol 40, Part 2; John Wiley & Sons: New York, **1980**, Chap. 10.
[82] Borza, I.; Bozo, E., Barta-Szalaï, G.; Kiss, C., Tarkani, G.; Demeter, A., Gati, T.; Hada, V.; Kolok, S.; Gere, A.; Fodor, L.; Nagy, J.; Gagoczy, K.; Magdo, I.; Bela, A.; Fetter, J.; Bertha, F., Kerserü, G.M.; Horvath, C.; Farkas, S.; Greiner, I.; Domany, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 901.
[83] Fishwick, B. R.; Rowles, D. K.; Stirling, C.J.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1; **1986**; 1171.

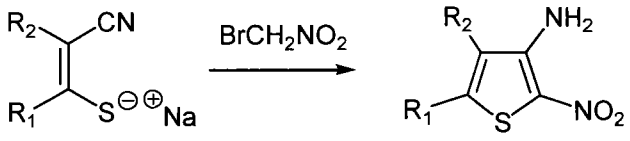


Schéma 50

12.2 Synthèse du bromonitrométhane

La formation des 3-amino-3nitrothiophènes nécessite tout d'abord la préparation du bromonitrométhnae. Pour synthétiser celui-ci, nous avons modifié légèrement la méthode de Fishwick et coll.[83] De la soude est ajoutée à du nitrométhane fraichement distillé. Ensuite le brome est ajouté en 5s à la place de 35s dans la méthode initiale. Ce léger changement permet d'éviter la formation de dibromonitrométhane ou de tribromonitrométhane. Ainsi le bromonitrométhane est obtenu avec un rendement de 61% (Schéma 24). Une analyse RMN montre que le bromonitrométhane a été obtenu avec une grande pureté et qu'une distillation de ce produit hautement lacrymogène est n'est pas nécessaire.

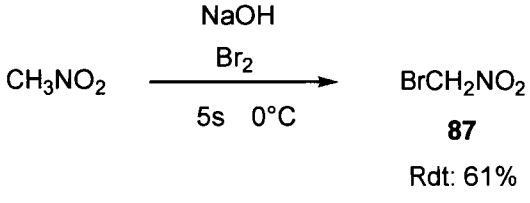
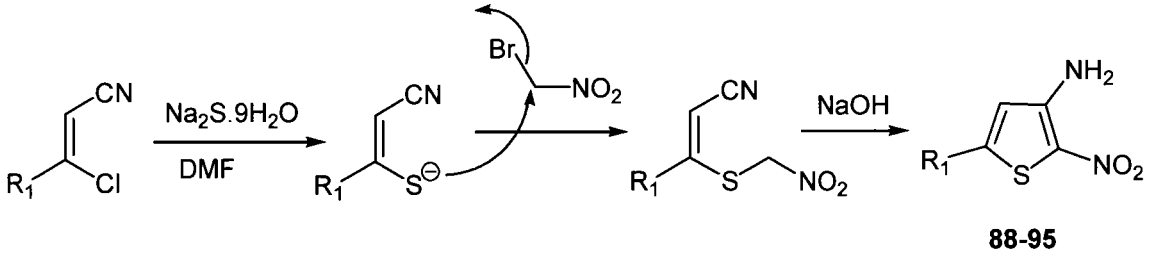


Schéma 51

12.3 Synthèse

Ici, nous avons fait réagir le sulfure de sodium nonahydraté avec le β-chloroacrylonitrile pour former le thiolate intermédiaire. Le bromonitrométhane est ajouté goutte à goutte à température ambiante car l'addition est exothermique. Le thiolate substitue le bromonitrométhane et la soude permet la cyclisation des 3-amino-2-nitrothiophènes **88-95** (Schéma 52) avec des rendements entre 60 et 80% (Tableau 9).[84]

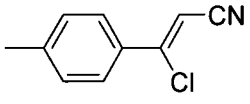
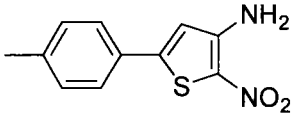
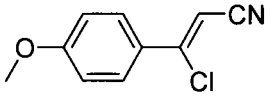
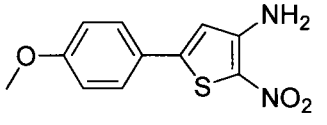
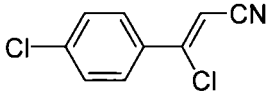
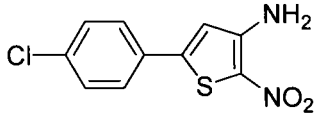
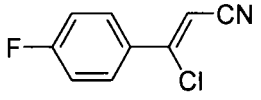
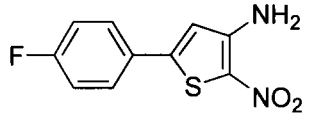
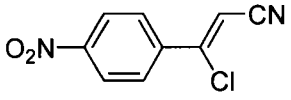
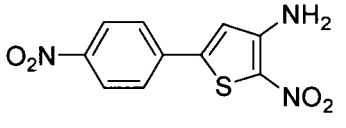
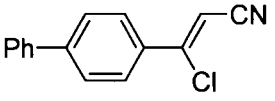
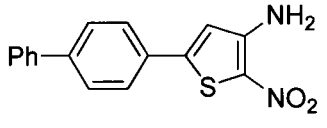
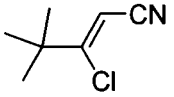
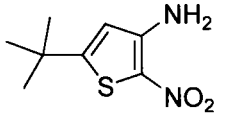
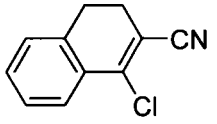
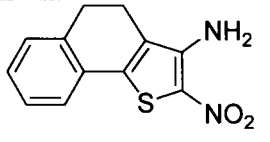
[84] Thomae, D.; Rodriguez Dominguez, J.C.; Kirsch, G.; Seck, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3232.



88-95

Schéma 52

Tableau 9 : Préparation des 3-amino-2-nitrothiophènes

β-Chloroacrilonitrile	3-Amino-2-nitrothiophènes	Composé	Rendement (%)
		**88**	60
		**89**	62
		**90**	71
		**91**	80
		**92**	70
		**93**	62
		**94**	70
		**95**	80

12.4 Conclusion

En conclusion, nous avons adapté les conditions de réaction pour obtenir 8 nouveaux 3-amino-2-nitrothiophènes. L'utilisation du sulfure de sodium permet d'introduire beaucoup de groupements différents en position 2 du thiophène. Cette méthode est très robuste et nous allons voir comment nous l'avons étendue pour obtenir des 3-amino-2-nitrosélénophènes et des 3-amino-2-thiophènecarboxylates d'éthyle. .

13. Synthèse des 3-amino-2-nitrosélénophènes et des 3-amino-2-sélénophènecarboxylates d'éthyle

Nous avons appliqué la méthode décrite dans le paragraphe 5. Les β-chloroacrylonitriles sont mis en réaction avec du séléniure de sodium fraîchement préparé pour former le sélénate intermédiaire. Celui-ci réagit avec l'halogénure activé puis la base permet la cyclisation du sélénophène (Schéma 53). Lorsque c'est le bromonitrométhane qui est utilisé comme halogènure activé, l'addition se fait à 0°C et la soude est préférée à l'éthanolate de sodium. Nous avons obtenu par cette méthode :

- les 3-amino-2-nitrosélénophènes substitués **96-99** avec des rendements variant entre 64 et 80% (Tableau 10).[84]
- les 3-amino-2-sélénophènecarboxylates d'éthyle substitués **100-103** avec des rendements variant entre 57 et 76% (Tableau 11).

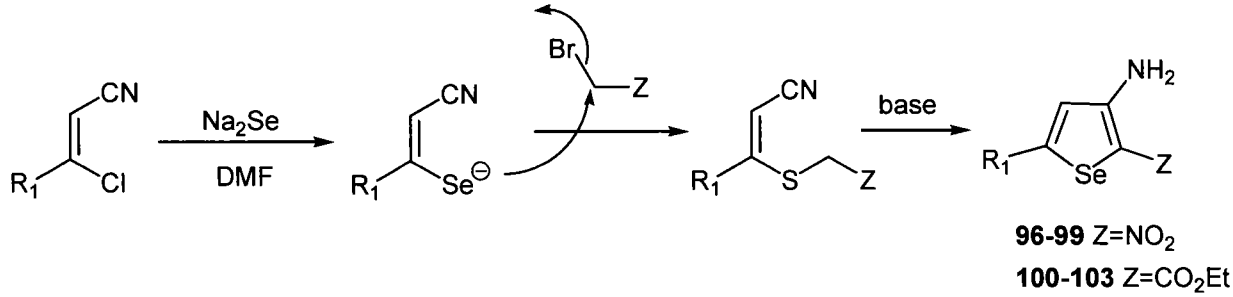


Schéma 53

Tableau 10 : Synthèse des 3-amino-2-nitrosélénophènes substitués.

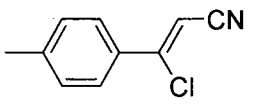
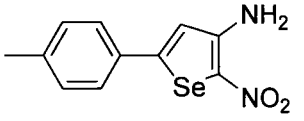
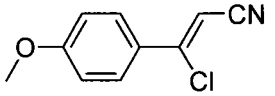
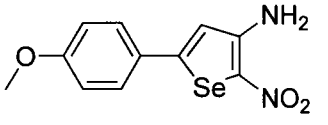
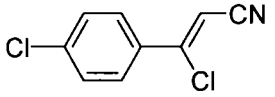
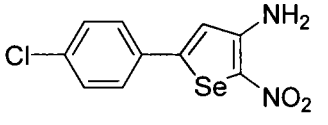
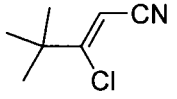
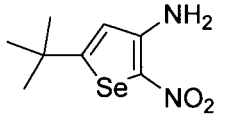
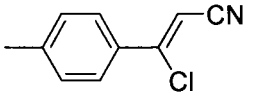
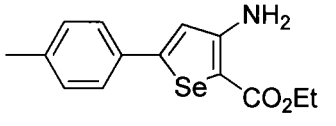
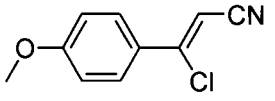
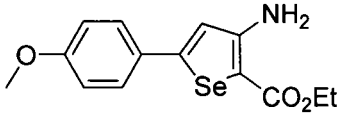
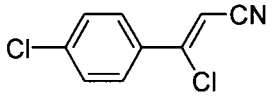
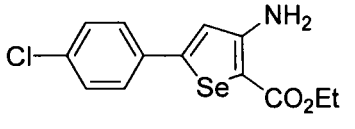
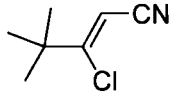
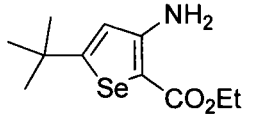
β-Chloroacrylonitrile	3-Amino-2-nitrosélénophènes	Composé	Rendement (%)
		**96**	76
		**97**	66
		**98**	57
		**99**	62

Tableau 11 : Synthèse des 3-amino-2-sélénophènecarboxylates d'éthyle substitués.

β-Chloroacrylonitrile	3-Aminosélénophènes-2-carboxylate d'éthyle	Composé	Rendement (%)
		**100**	80
		**101**	83
		**102**	80
		**103**	70

Conclusion

L'utilisation du séléniure de sodium et des β-chloroacrylonitriles nous a permis de synthétiser facilement de nouveaux 3-aminosélénophènes substitués avec de bons rendements. Les 3-amino-2-nitrosélénophènes pourraient être utilisés dans de futures synthèses d'inhibiteurs récepteurs de NMDA.[82] Les 3-aminosélénophène-2-carboxylates d'éthyle peuvent servir de produits de départ pour la synthèse d'analogues sélénophéniques de paullones.[15,24] Pour finir, nous allons utiliser, les β-chloroacroléines comme produit de départ afin d'obtenir les 2-aryl-5-nitrothiophènes.

14. Synthèse des 2-aryl-5-nitrothiophènes

14.1 Bibliographie

Les 2-aryl-5-nitrothiophènes présentent des propriétés intéressantes contre quelques microorganismes[85] (Escherichia Coli, Micrococcus Luteus et Aspergillus Niger). Ils sont aussi utilisés comme intermédiaire dans l'élaboration de potentiels inhibiteurs de 5-lipoxygénase.[86] Les 2-aryl-5-nitrothiophènes sont préparés par nitration du 2-phénylthiophène avec de l'acide nitrique ou du $Cu(NO_3)_2$ dans l'anhydride acétique.[87] Mais dans tous les cas la nitration n'est pas sélective et donne lieu à des mélanges de produits nitrés ou dinitrés. Quand l'acide nitrique est utilisé, un mélange de 2-nitro-5-phénylthiophène et de 3-nitro-2-phénylthiophènes est obtenu. Si la réaction se fait avec du $Cu(NO_3)_2$, un mélange de 3-nitro-2-phényl, 2-nitro-5-phényl, 3,5-dinitro-2-phényl et 2-nitro-5-(2-nitrophenyl) thiophènes est obtenu (Schéma 54).

---

[15] Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis,* **2002**, *8*, 1096.
[24a] L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 757.
[82] Borza, I.; Bozo, E., Barta-Szalaï, G.; Kiss, C., Tarkani, G.; Demeter, A., Gati, T.; Hada, V.; Kolok, S.; Gere, A.; Fodor, L.; Nagy, J.; Gagoczy, K.; Magdo, I.; Bela, A.; Fetter, J.; Bertha, F., Kerserü, G.M.; Horvath, C.; Farkas, S.; Greiner, I.; Domany, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50,* 901.
[85] Morley, J; O.; Matthews, T. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 359.
[86] Beers, S. A.; Malloy, E. A.; Wu, W.; Wachter, M.; Ansell, J.; Singer, M.; Steber, M.; Barbone, A.; Kirchner, T.; Ritchie, D.; Argentieri, D. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*; 779.
[87] (a) Gronowitz, S.; Gjos, N. *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2823. (b) Gronowitz, S.; Gjos, N. *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 1851.

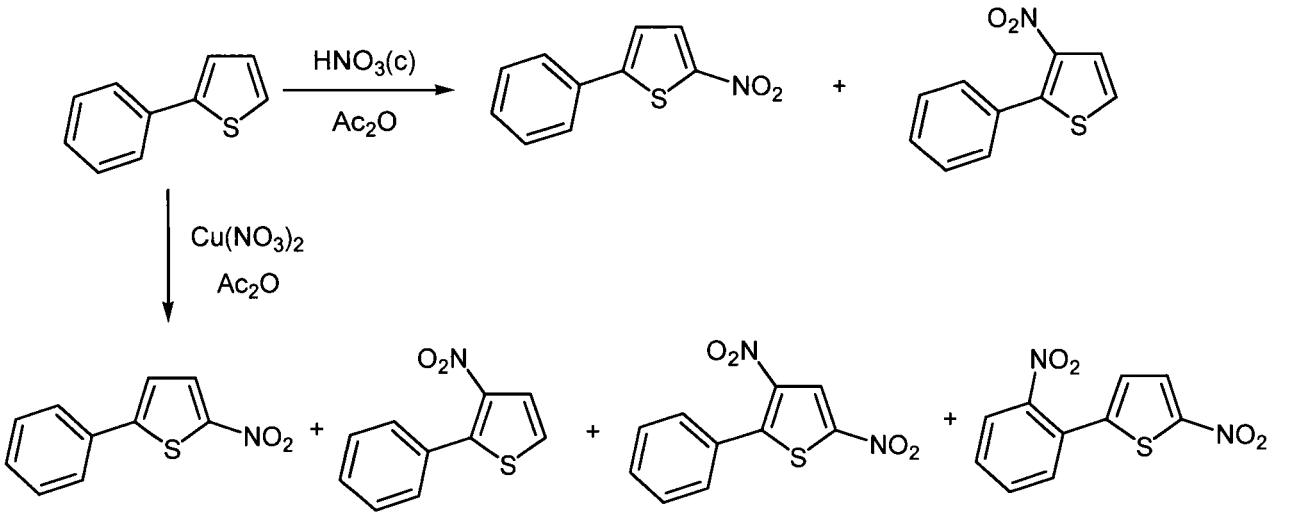


Schéma 54

Une autre façon de préparer les 2-aryl-5-nitrothiophènes est le couplage de Suzuki.[86] Le 2-bromo-5-nitrothiophène est couplé par exemple avec l'acide 4-fluorophénylboronique en présence de palladium (0). La réaction dure 16 heures au reflux du toluène et le rendement est de 82% (Schéma 55)

Un couplage de Heck peut être effectué à partir du 2-nitrothiophène et du p-iodoanisole.[88, 89] La réaction est réalisée en présence d'acétate de palladium dans l'acétonitrile (Schéma 55). Le temps de réaction est très long (54h) et le rendement est faible (37%) pour obtenir le 2-(4-méthoxyphényl)-5-nitrothiophène.

D'autre part, le bromonitrométhane a été utilisé pour synthétiser des nitrobenzo[*b*]furanes[90,91] à partir du salicylaldéhyde (Schéma 56).

---

[86] Beers, S. A.; Malloy, E. A.; Wu, W.; Wachter, M.; Ansell, J.; Singer, M.; Steber, M.; Barbone, A.; Kirchner, T.; Ritchie, D.; Argentieri, D. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*; 779.
[88] Lavenot, L.; Gozzi, C.; Ilg, K.; Orlova, I.; Penalva, V.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*; 49.
[89] Gozzi, C.; Lavenot, L.; Ilg, K.; Penalva, V.; Lemaire, M. *Tetrahedron Letters,* **1997**, *38*, 8867.
[10a] Kirsch, G.; Prim, D.; Leising, F.; Mignani, G. *J. Heterocyclic. Chem.* **1994**, *31*, 1005.
[90] Ohishi, Y.; Doi, Y.; Nakanishi, T. *Chem.Pharm.Bull.* **1984**, *32*, 4260.
[91] Tromelin, A.; Demerseman, P.; Royer, R. *Synthesis.* **1985**, *11*, 1074.

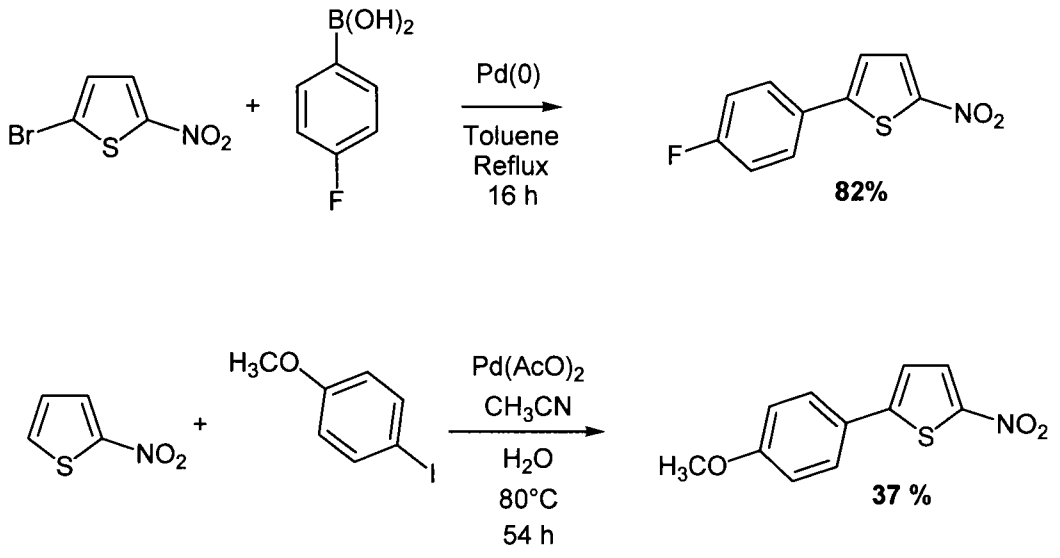


Schéma 55

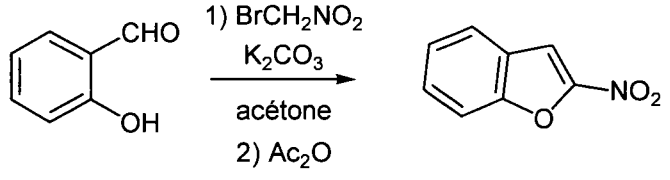


Schéma 56

La synthèse des thiophènes à partir des β-chloroacroléines est bien décrite que ce soit en utilisant des thioglycolates d'alkyle[92] ou le sulfure de sodium[10a,93] selon le groupement qu'on souhaite introduire en position cinq. Pourtant le 2-*tert*-butyl-5-nitrothiophène est le seul exemple de 2-nitrothiophène obtenu à partir d'une β-chloroacroléine, de sulfure de sodium et de bromonitrométhane[94] (Schéma 57).

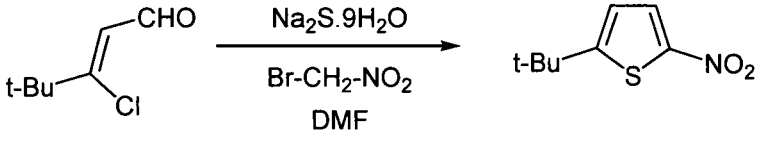


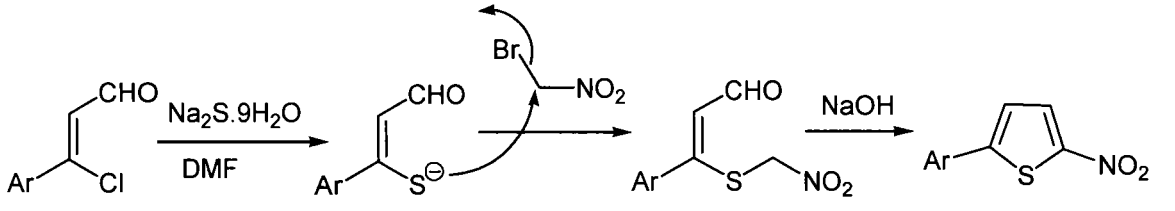
Schéma 57

[92] (a) Ray, J.K.; Gupta, S.; Pan, D.; Kar, G.K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7213. (b) El-Deen, I.M.; El-Fattah, M.A.; Ibrahim, H.K.; El-Gohary, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; **2003**, *178*, 1463. (c) Reddy, G. J.; Latha, D.; Sailaja, S.; Pallavi, K.; Rao, K. S *Heterocycl. Commun.* **2004**, *10*, 411.
[93] Chandra, R.; Kung, M.P.; Kung, H.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1350.
[94] Cagniant, P.; Kirsch, G.; *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser.* C **1975**, *281*, 35-38.

Cette dernière méthode qui avait déjà été développé au laboratoire mais pas complètement exploitée à l'époque est celle qui sera retenue pour préparer les 2-aryl-5-nitrothiophènes. En effet, c'est une méthode rapide et sélective dont les produits de départ sont facile d'accès.

14.2 Synthèse

Le sulfure de sodium nonahydraté mis en supsension dans le DMF réagit sur la β-chloroacroléine pour former le thiolate intermédiaire. L'addition du bromonitrométhane doit se faire à température ambiante puisqu'elle est très exothermique. Pour cycliser, la soude est préférée à l'éthanolate de sodium pour ne pas détériorer le produit. Nous obtenons les 2-aryl-5-nitrothiophènes **104-111** (Schéma 58) avec des rendements variant entre 62 et 85% (Tableau 12).[95]

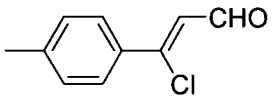
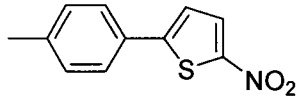
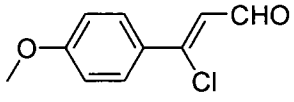
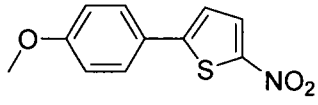
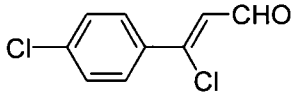
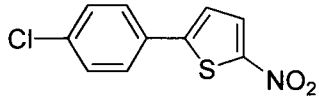
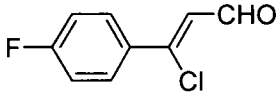
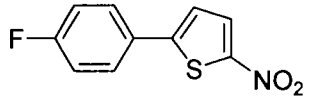
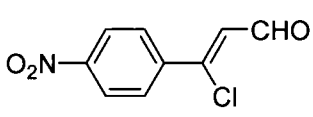
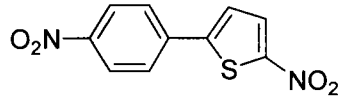
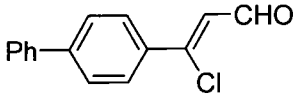
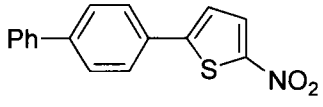
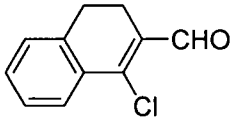
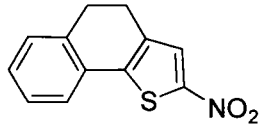
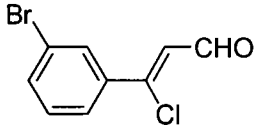
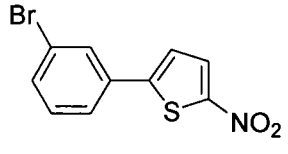


104-111

Schéma 58

[95] Rodriguez Dominguez, J.C.; Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synlettt* **2008**, 286.

Tableau 12 : Synthèse des 2-aryl-5-nitrothiophènes :

β-Chloroacroléine	2-Aryl-5-nitrothiophènes	Composé	Rendement (%)
		**104**	83
		**105**	74
		**106**	71
		**107**	62
		**108**	75
		**109**	62
		**110**	85
		**111**	71

14.3 Conclusion

L'utilisation du sulfure de sodium et du bromonitrométhane a permis une synthèse efficace des 2-aryl-5-nitrothiophènes à partir des β-chloroacroléines. Nous avons donc étendu cette méthode aux β-chloroacrylonitriles pour obtenir en deux étapes les 3-amino-2-nitrothiophènes.

Conclusion du Chapitre I

Dans un premier temps, nous avons synthétisé avec succès les analogues hétérocycliques des anthranilonitriles. L'utilisation des β-chloroacrylonitriles a permis la synthèse des 3-amino-2-cyanothiophènes et sélénophènes. Les cétènes dithioacétals ont permis la synthèse des 3-amino-4-cyanothiophènes. Les 4-amino-5-cyano thiazoles ont été préparés en deux étapes à partir de la cyanamide. Tous ces composés ont été obtenus avec de bons rendements et en quantité suffisante pour pouvoir être mis en jeu dans la réaction de Friedländer afin d'avoir accès à de nouveaux analogues hétérocycliques de la Tacrine. Cette partie sera traitée dans le chapitre .II

La méthode qui nous a permis de préparer les 3-amino-2-cyanothiophènes et sélénophènes a été étendue à d'autres halogénures activés. Ainsi l'utilisation du 4-chloroacétoacétate d'éthyle permet l'accès à de nouvelles 7-hydroxythiéno[3,2-b]pyridin-5(4H)-ones en une seule étape et avec de bons rendements. L'utilisation du bromonitrométhane a permis l'accès au 3-amino-2-cyanothiophènes et sélénophènes. Disposant des β-chloroacroléines et de bromonitrométhane, nous avons utilisé le savoir faire pour achever un travail plus ancien sur la préparation de 2-aryl-5-nitrothiophènes.

Chapitre II : Préparation des analogues hétérocycliques de la Tacrine

1. Introduction sur la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une dégénérescence progressive neuronale affectant les personnes âgées conduisant à des pertes de mémoires et à la démence. Le risque de souffrir de cette maladie augmente avec l'âge : 10% des plus de 65 ans et 50 % des plus de 85 ans souffrent de cette maladie.[97] La maladie d'Alzheimer est devenue un problème de santé majeur dans les pays développés au même titre comme les cancers et les problèmes cardiovasculaires. Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer l'apparition des symptômes[97,98,99] :

- les plaques amyloïdes qui sont responsables de la cascade amyloïde qui entraine la mort neuronale puis la démence (Figure 1).
- la protéine Tau qui entraine la dégénérescence neurofibrillaire qui conduit à la mort neuronale puis à la démence (Figure 1).
- l'hypothèse cholinergique.

[97] Francotte, P.; Grandorge, E.; Boverie,S.; De Tullio, P.; Pirotte, B. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757.
[98] Sivaprakasam, K. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757
[99] Pickhardt, M.; Biernat, J.; Khlistunova, I.; Wang, Y.P.; Gazova, Z.; Mandelkow, E.M.; Mandelkow, E. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *4*, 397.

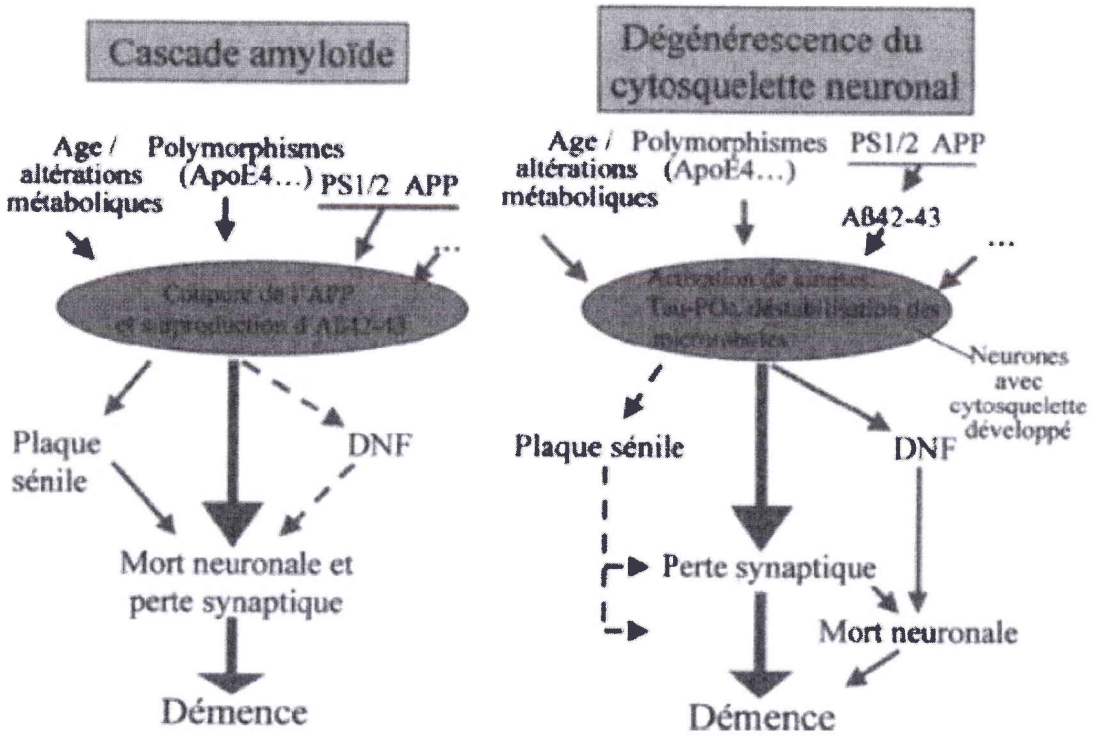


Figure 1 : Rôle des plaques amyloïdes et de la protéïnes Tau dans la maladie d'Alzheimer. Cette figure est reprise de l'ouvrage multidisciplinaire de Schenk, F., Leuba G. and Büla C. *Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer : autour de la notion de plasticité.* Chapitre VI.3 "hypothèses de la cascade pathologique", rédigé par Savioz, A., Leuba, G., Dubois-Dauphin, M., Walzer, C.
Légende : DNF : dégénérence neuro fibrillaire, PS1/2 : préséniline 1 et 2, APP : peptide précurseur d'amiloïdes, Ab42-43 : peptide contenant 42 ou 43 amino acides

Dans le cas de l'hypothèse cholinergique, l'acétylcholine (ACh) permet la transmission de l'influx nerveux entre les neurones du cerveau par les synapses. Lors du fonctionnement normal d'une synapse, l'acétylcholinestérase (AChE) dégrade l'acétylcholine dans la fente synaptique (Figure 2). Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il apparaît une baisse de la production d'ACh ce qui altère la transmission du message nerveux. Actuellement, le traitement médical de la maladie d'Alzheimer se fait par une approche symptomatique qui consiste à maintenir aussi longtemps que possible la présence d'un taux minimal d'acétylcholine en utilisant des inhibiteurs d'acétylcholinestérase (AChEIs) et ainsi d'améliorer la transmition du message nerveux. (Figure 2).[100]

[100] Cavalli, A.; Bolognesi, M.L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatti, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 347.

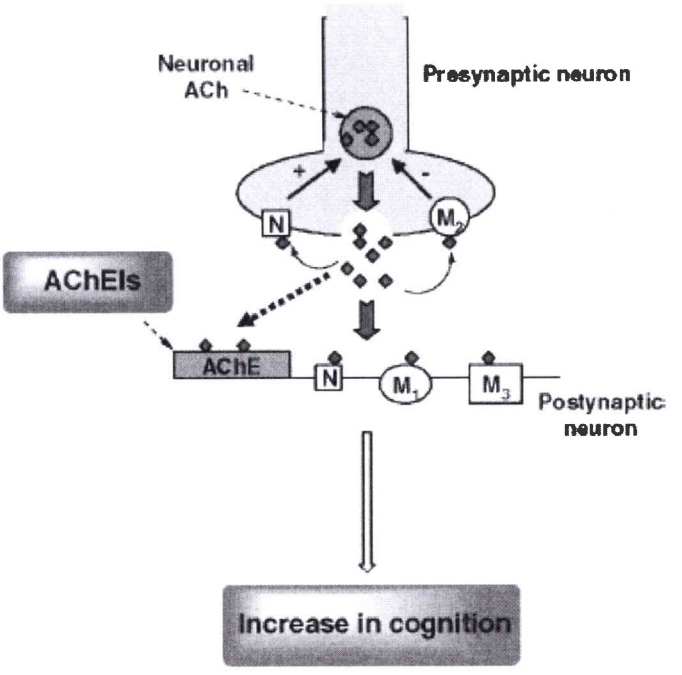


Figure 2 : Action des inhibiteurs d'acétylcholinestérase dans la transmission du message nerveux
Figure reprise de l'article : Cavalli, A.; Bolognesi, M.L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatti, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 347.
Légende : AChEIs : inhibiteurs d'acétylcholinestérase, ACHE : acétylcholinestérase, N : récepteur nicotinique. M_1, M_2, M_3 : récepteurs muscariniques.

Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase qui ont été mis sur le marché sont la Tacrine, le Donépézyl, la Rivastigmine et la Galanthamine (Figure 3). La Tacrine a été le premier inhibiteur d'acétylcholinestérase utilisé comme médicament au États-Unis. Son nom commercial était Cognex®. Cependant il présentait des effets secondaires (nausées, vomissement, troubles hépatiques)[101] et a été retiré du marché en 2004, remplacé actuellement par les 3 autres produits : Aricept® (Donépézyl), Exelon® (Rivastigmine), Remynil® (Galanthamine) (Figure 3).

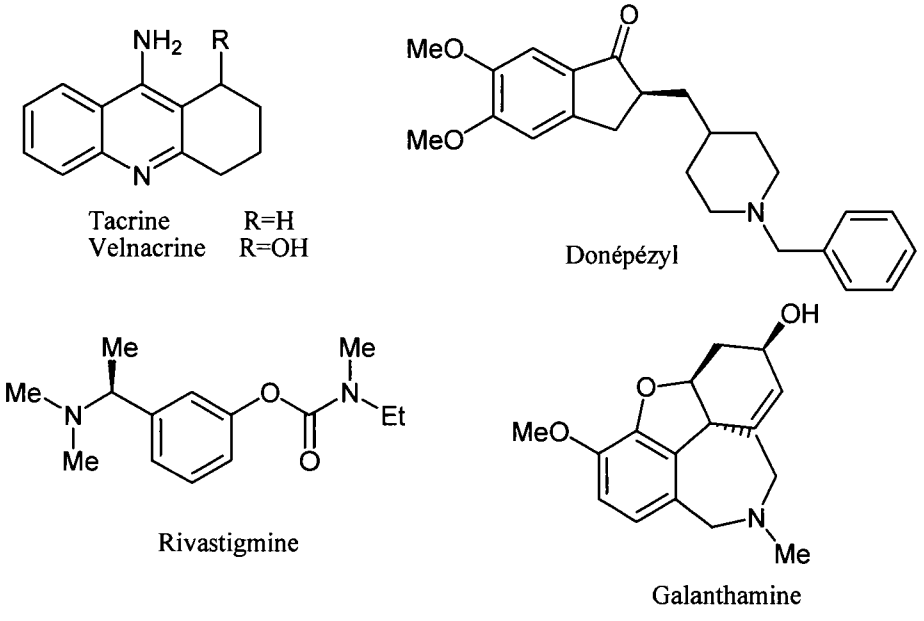


Figure 3

[101] Augry, F.; Darchy, J.; De Rotou, J.; Gulefi, M.C.; Forette, F. *J. Pharm. Clin.* **1997**, *16*, 183.

2. Analogues hétérocycliques de la Tacrine

2.1 Bibliographie :

L'objectif de cette seconde partie est de préparer de nouveaux analogues de la Tacrine pour essayer d'améliorer le caractère inhibiteur d'acétylcholinestérase et d'éviter les effets secondaires, si possible.

Plusieurs équipes travaillent sur ce type de projet et de nombreux analogues de Tacrine ont déjà été synthétisés. Le cycle B étant nécessaire pour l'activité, trois types de modification sont possibles (Figure 3) :

- Le cycle benzénique A peut être remplacé par un hétérocycle tel que la pyridine,[102] la dihydropyridine,[103] le pyrane,[103,104] le furane,[105] le pyrazole.[106]
- Le cycle C peut être modifié : un hétéroatome comme le soufre[107] ou l'azote[108] peut être inséré ou le cycle C peut être ponté, ce qui donne lieu à des Huprines.[109]
- Une chaîne latérale peut être ajoutée, cela donne accès à des bis-Tacrine[110] ou à des molécules à plusieurs fonctionnalités.[100,111]

---

[100] Cavalli, A.; Bolognesi, M.L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatti, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 347

[102] (a) Marco, J.L.; De Los Rios, C.; Carreiras, C; Baños J.E.; Badia, A.; Vivas, N.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727. (b) Marco, J.L.; De Los Rios, C.; Garcia, A;. Villarroya, M.; Carreiras, C.; Martins, C.; Eleutério, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F.J. ; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2199. (c) Leon, R.; Marco-Contelles J.; Garcia, A.G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1167. (d) Marco-Contelles J.; Leon, R.; De los Rios, C.; Garcia, A.G.; Lopez, M.G.; Villarroya, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1464.

[103] Marco-Contelles J.; Leon, R.; De los Rios, C.; Guglietta, A.; Terencio, J.; Lopez, M.G.; Garcia, A.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7607.

[104] (a) Grau, A.M.; Marco, J.L. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *24*, 3165. (b) Marco-Contelles J.; Leon, R.; De los Rios, C.; Garcia, A.G.; Lopez, M.G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8176.

[105] De Los Rios, C.; Marco, J.L.; Carreiras, M.D.C.; Chinchon, P.M.; Garcia, A.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2077.

[106] (a) Campbell, J.B; Firor, J.W *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5243. (b). Barreiro, E.J; Camara, C.A.; Hugo Verli, H.; Brazil-Ma's, L.; Castro, N.G; Wagner M. Cintra, W.M.; Aracava, Y.; Carlos R. Rodrigues, C.R.; Fraga C.AM. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1144.

[107] Tabarini, O.; Ceccetti, V.; Temperani, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M.G.; Fravolini, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921.

[108] (a) Valenti, P.; Rampa, A.; Bisi, A.; Andrisano, V.; Cavrini, V.; Fin, L.; Buriani, A.; Giusti, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2599. (b) Rampa, A.; Bisi, A.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, V.; Cavrini, V.; Cavalli, A.; Recatini, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 497.

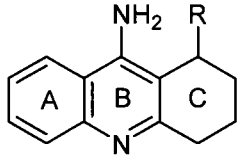
[109] Camps, P.; El Achab, R.; Morral, J.; Muñoz-Torrero, Bardia, A.; Eladi Baños, J; Vivas, N.M.; Barril, X.; Orozco, M.; Luque, F.J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4657.

[110] (a) Hu, M.K.; Wu, L.J.; Hsiao, G.H.; Yen, M.H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2277. (b) Hu, M.K. J. *Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 83. (c) Bolognesi, M.L.; Cavalli, A.; Valgimigli, L.; Bartolini, M.; Rosini, M.; Andrisano, V.; Recanatini, M. Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6446.

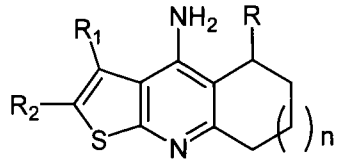
[111] (a) Fang, L.; Appenroth, D.; Decker, M.; Kiehntopf, M.; Roegler, C.; Deufel, T.; Fleck, C.; Peng, S.; Zhang, Y.; Lehmann, J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 713. (b) Petroianu, G.; Arafat, K.; Sasse, B. C.; Stark, H. *Pharmazie* **2006**, *61*, 179.

Nous avons donc adopté la même stratégie pour synthétiser de nouveaux analogues. Dans ce projet, les modifications structurales que nous proposons sont le remplacement du cycle benzénique A et la modification de la taille et de la substitution du cycle C (Figure 3).

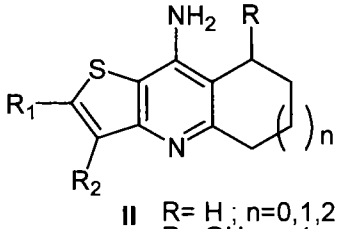
Pour le choix de l'hétérocycle, nous avons tout d'abord opté pour le thiophène. Il est admis que celui-ci est un bioisotère du benzène et qu'il est moins toxique que le motif benzénique dans une molécule. La synthèse des thiéno[2,3-*b*]quinoléines (**I**) est très peu décrite[102b,112] et les des thiéno[3,2-*b*]quinoléines (**II**) et des thiéno[3,4-*b*]quinoléines (**V**) ne sont pas connues. Cette base a donc constitué un point de départ pour la préparation de nouveaux inhibiteurs d'acétylcholinestérase. Par la suite, nous avons étendu notre recherche à d'autres analogues hétérocycliques de la Tacrine comme les sélénophéno[3,2-*b*]quinoléines (**III**), les [2",3":4',5']thiéno[3',2':4,5]thiéno[3,2-*b*]quinoléines (**IV**) et les thiazolo[3,2-*b*]quinoléines. Toutes ces molécules n'étaient pas décrites dans la littérature.



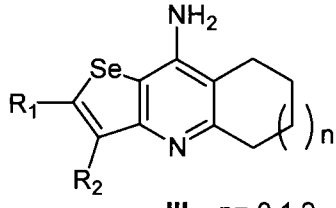
Tacrine (R=H)
Velnacrine (R=OH)



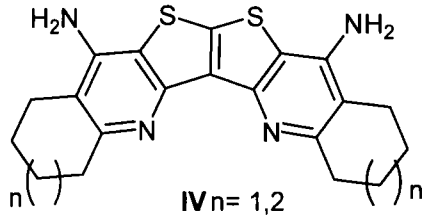
I R= H ; n= 0,1,2
R= OH ; n=1



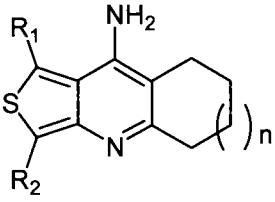
II R= H ; n=0,1,2
R= OH ; n=1



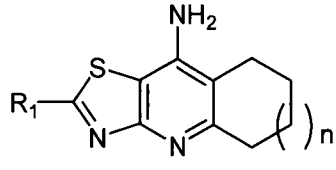
III n= 0,1,2



IV n= 1,2



V n= 0,1,2



VI n=0,1,2

Figure 3

[102b] Marco, J.L.; De Los Rios, C.; Garcia, A;. Villarroya, M.; Carreiras, C.; Martins, C.; Eleutério, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2199.

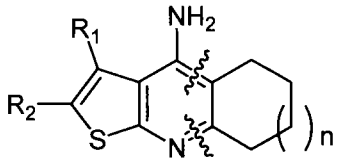
[112] Chaki, H.; Yamabe, H.; Sugano, M.; Morita, S.; Bessho, T.; Tabata, R.; Saito, K-I.; Egawa, M.; Tobe, A.; Morinaka, Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *5*, 1495.

De nombreuses publications décrivent la synthèse d'analogues hétérocycliques de la Tacrine. La méthode utilisée est la réaction de Friedländer. Les schémas rétrosynthétiques indiquent que les précurseurs sont les cyclanones et les analogues hétérocycliques de l'anthranilonitrile (Schéma 59). Pour les analogues de la Velnacrine[113], la rétrosynthèse est plus longue, elle comporte un changement de groupe fonctionnel, une cyclisation et une condensation. Les précurseurs sont l'hétérocycle et la 1,3-cyclohexanedione. Ainsi les précurseurs des molécules **I-VI** sont respectivement le 2-amino-3-cyanothiophène (**VII**), les 3-amino-2-cyanothiophènes (**38-43**), le 3-amino-2-cyanosélénophène (**44-49**), le 3,4-diamino-2,5-dicyanothiéno[2,3-*b*]thiophène (**50**), les 3-amino-4-cyanothiophènes (**52-55**), les 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles (**59-62**) (Schéma 59).

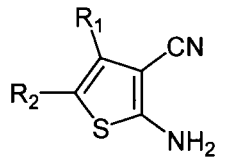
Dans cette thèse nous ne parlerons pas des thiénoquinoléines **I** et des 2-amino-3-cyanothiophènes (**VII**) qui ont été synthétisés par Pierre Seck[114] au laboratoire.

[113] Tabarini, O.; Ceccetti, V.; Temperani, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M.G.; Fravolini, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921

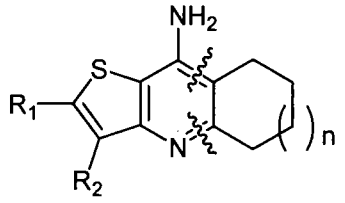
[114] Seck, P.; Thomae D.; Kirsch. G. *J. Het. Chem.* **2008**, *45,* 853.



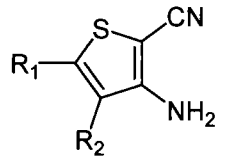
I n= 0,1,2



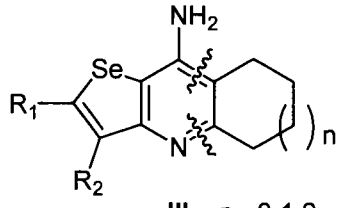
VII



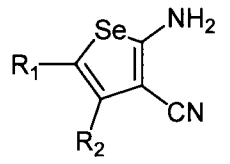
II n= 0,1,2



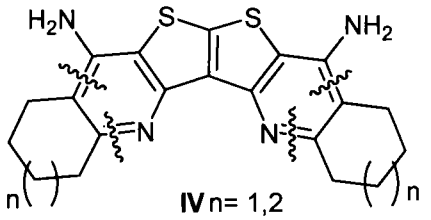
38-43



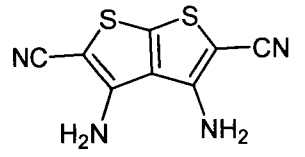
III n= 0,1,2



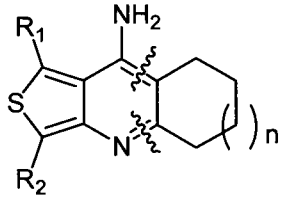
44-49



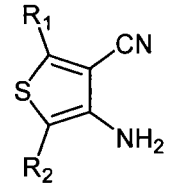
IV n= 1,2



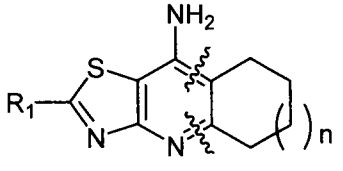
50



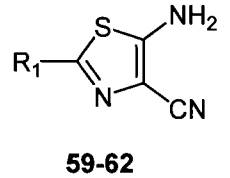
V n= 0,1,2



52-55



VI n=0,1,2



59-62

Schéma 59

3. Synthèse des analogues thiophéniques de la Tacrine, Réaction de Friedländer

3.1 Bibliographie

La réaction de Friedländer est très bien décrite dans la littérature. Découverte en 1882 par Friedländer,[115] elle a fait l'œuvre de nombreux articles car elle offre de grandes possibilités de synthèses.[116] Elle met en jeu des *o*-amino benzaldéhydes et benzophénones, des anthraniloesters, et des anthranilonitriles avec des cétones énolisables pour obtenir des pyridines ou des quinoléines lorsque la cyclohexanone est choisie comme cétone.

De nombreux articles traitent de la méthodologie de cette réaction. En effet, la réaction de Friedländer peut s'effectuer en milieu basique,[117] en milieu acide (HCl)[118], en présence d'APTS,[119] en milieu liquide ionique.[120] Enfin, un acide de Lewis peut être utilisé comme catalyseur tel que le chlorure de zinc,[108,112, 121] le trifluoroborane,[4,108a] ou le chlorure d'aluminium[102-104].

---

[4] McKenna, M.T.; Proctor, G.R.; Young, L.C.; Harvey, A.L *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516.

[102] (a) Marco, J.L.; De Los Rios, C.; Carreiras, M. C.; Baños J.E.; Badia, A.; Vivas, N. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727. (b) Marco, J.L.; De Los Rios, C.; Garcia, A.G.;. Villarroya, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eléuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F.J. ; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2199. (c) Léon, R.; Marco-Contelles J.; Garcia, A.G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1167. (d) Marco-Contelles J.; Léon, R.; De los Rios, C.; Garcia, A.G.; Lopez, M.G.; Villarroya, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1464.

[103] Marco-Contelles J.; Léon, R.; De los Rios, C.; Guglietta, A.; Terencio, J.; Lopez, M.G.; Garcia, A.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7607.

[104] (a) Marco, J.L., Martinez Grau, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *24*, 3165. (b) Marco-Contelles J.; Leon, R.; De los Rios, C.; Garcia, A.G.; Lopez, M.G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8176.

[108] (a) Valenti, P.; Rampa, A.; Bisi, A.; Andrisano, V.; Cavrini, V.; Fin, L.; Buriani, A.; Giusti, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2599. (b) Rampa, A.; Bisi, A.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, V.; Cavrini, V.; Cavalli, A.; Recatini, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 497.

[112] Chaki, H.; Yamabe, H.; Sugano, M.; Morita, S.; Bessho, T.; Tabata, R.; Saito, K-I.; Egawa, M.; Tobe, A.; Morinaka, Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *5*, 1495

[115] Friedländer, P. Ber. **1882**, *15*, 2572

[116] Cheng, C. C.; Yan, S. J. *Org. React.* **1982**, *28*, 37.

[117] (a) Li, A.H.; Ahmed E.; Chen, X.; Cox, M.; Cew, A.P.; Dong, H.Q.; Jin, M.; Ma, L.; Panicker, B.; Siu, K.W.; Steinig, A.G.; Solz, K.M.; Tavares, P.A.R.; Volk, B.; Weng, Q.; Werner, D.; Muhlvihill, M.J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 61. (b) Maguire, M.P.; Sheets, K.R, McVety, K.; Spada, A.P.; Zilberstein, A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2129.

[118] (a) Wang, G.W.; Jia, C.S.; Dong, Y.W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1059. (b) Muscia, G.C.; Bollini, M.; Carnavale, J.P.; Bruno, A.M.; Asis, S.E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8811.

[119] Akue-Gedu, R.; Gautret, Lelieur, J.P.; Rigo, B. *Synthesis* **2007**, 331.

[120] Palimkar, S.S.; Siddiqui, S.A.; Daniel, T.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K.V.J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371.

[121] Li, J.; Shi, L.Z.D.; Wang, Q.L.D.; Wang, C. Zhang, O.; Zhang, L.; Fan, Y. *Synlett* **2008**, 233.

3.2 Synthèse

Dans la littérature, la plupart des méthodes décrites utilisent les *o*-amino benzaldéhydes et *o*-aminobenzophénones. Jose Luis Marco et *al.*[102-104] ont décrit la synthèse d'analogues hétérocycliques de la Tacrine à partir d'anthralinonitriles en présence de chlorure d'aluminium. C'est donc ces mêmes conditions que nous avons appliquées aux 3-amino-2-cyanothiophènes dans un premier temps. Toutes les précautions ont été prises pour éviter les traces d'eau. Ainsi le dichloroéthane est distillé et la réaction est réalisée sous atmosphère d'argon. Le chlorure d'aluminium est mis en suspension dans le dichloroéthane distillé, sont ajoutés les thiophènes (**39-42**) puis les cétones cycliques (Schéma 60). La réaction est réalisée sous atmosphère d'argon, au reflux pendant 12 heures. Les composés **112-123** sont obtenus avec des rendements variant entre 80 et 98 %.[31]

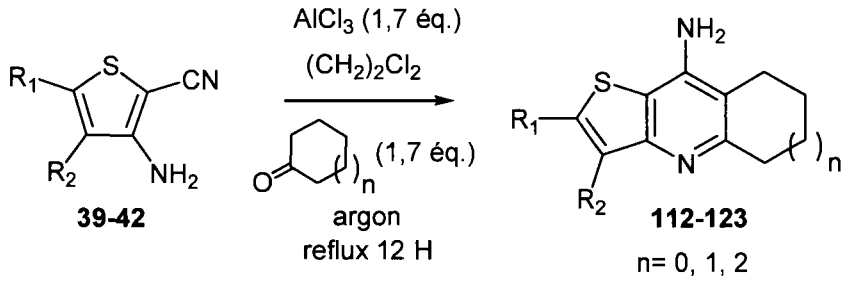
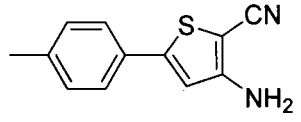
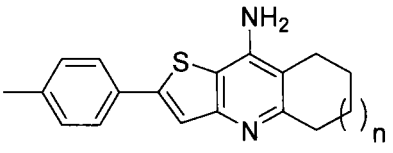
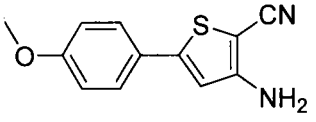
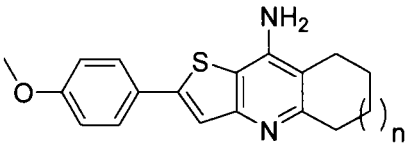
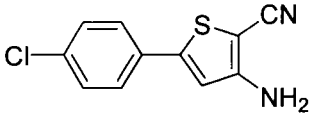
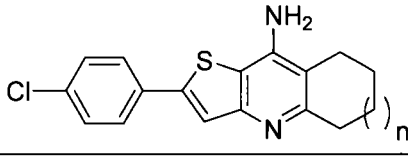
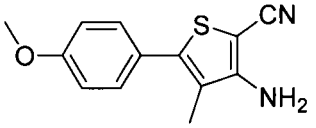
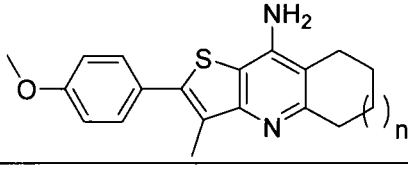


Schéma 60

3.3 Mécanisme

Le mécanisme de cette réaction est décrit en 2004 par Marco et coll (Schéma 61).[102b] La première étape est la formation de l'imine, qui est en équilibre avec l'énamine. Celle-ci permet la cyclisation par le déplacement du doublet non liant de l'azote. L'hydrolyse en milieux basique conduit à la thiéno[3, 2-b]quinoléine (Schéma 61).

Tableau 13 : Synthèse des analogues thiophéniques de la Tacrine

3-amino-2-cyanothiophènes	Analogues thiophéniques de la Tacrine	Composé	Rendement (%)
 **39**		**112** n=0 **113** n=1 **114** n=2	87 88 80
 **40**		**115** n=0 **116** n=1 **117** n=2	87 97 97
 **41**		**118** n=0 **119** n=1 **120** n=2	88 89 85
 **42**		**121** n=0 **122** n=1 **123** n=2	76 98 98

Mécanisme

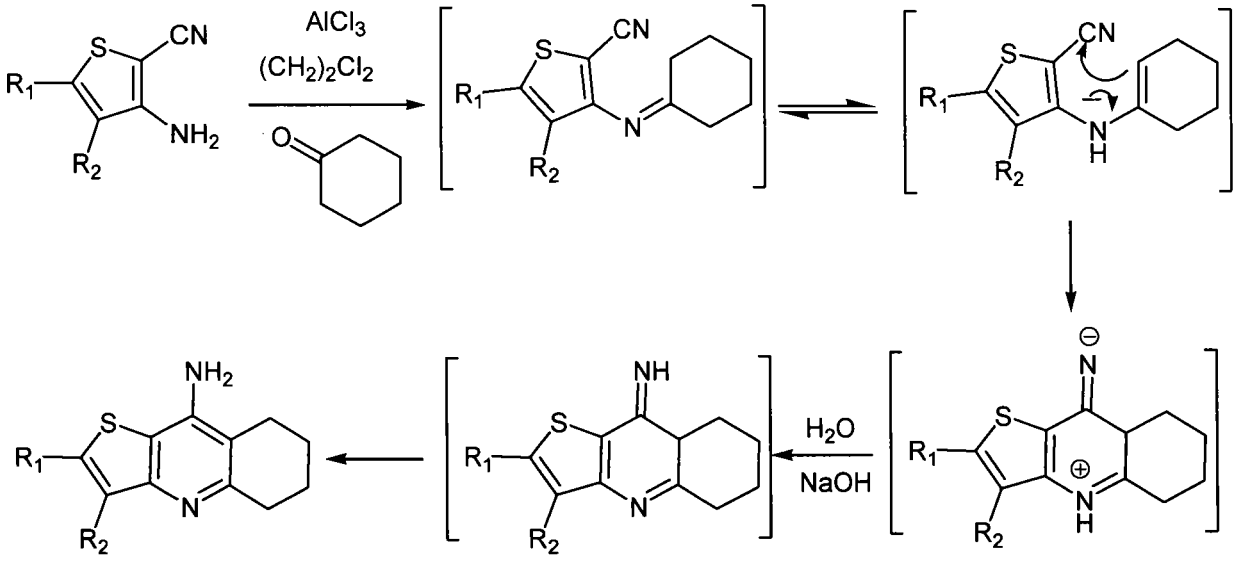
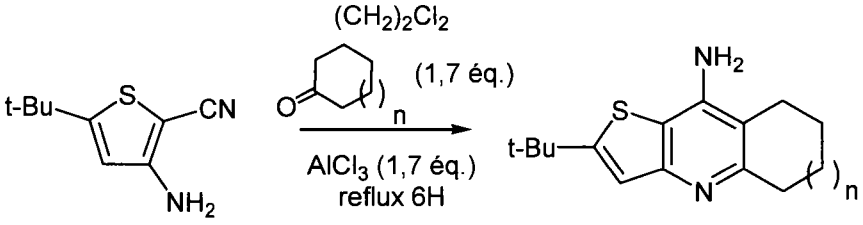


Schéma 61

Le mécanisme réactionnel montre aussi qu'il y a perte d'une molécule d'eau. Le mode opératoire a été modifié par la suite et nous n'avons plus pris les mêmes précautions pour éviter la présence d'eau. L'ordre d'ajout des réactifs est modifié. Le chlorure d'aluminium est ajouté à une solution de thiophène et de cétone dans le dichloroéthane. Cela permet d'activer seulement la cétone. Lorsque cette réaction est réalisée avec le thiophène **38** dans ces nouvelles conditions, le temps de réaction est ramené à 6 heures (Schéma 62), alors que dans les conditions précédentes, le temps de réaction pour la synthèse du thiophène **125** était de 12 heures.



38

124 n=0, Rdt : 97%
125 n=1, Rdt : 70%
126 n=2 Rdt : 62%

Schéma 62

Par ailleurs, plusieurs équipes ont déterminé les conditions pour réaliser ce type de réaction aux micro-ondes[118b, 122] ce qui permet de réduire considérablement le temps de réaction. La solution est chauffée au reflux pendant 10 minutes au micro-ondes à 150 W en mode « open vessel ». Ce mode d'irradiation permet de maintenir une température constante en ajustant la puissance délivrée Les rendements obtenus sont excellents (Schéma 63).

[118b] Muscia, G.C.; Bollini, M.; Carnavale, J.P.; Bruno, A.M.; Asis, S.E. *Tetrahedron Lett.* **2006,** *47*, 8811.
[122] (a) Frideling, A.; Faure, R.; Galy, J.P.; Kenz, A.; Alkorta, I.; Elguero, J. Eur. *J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 37. (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron 2001*, *57*, 9199. (c) Son, S.J; Cho, S.J.; Park, D.K.; Kwon, T.W.; Jenekhe, S.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 255. (d) Jia, C.S.; Zhang, Z.; Tu, S.J; Wang, G.W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 104.

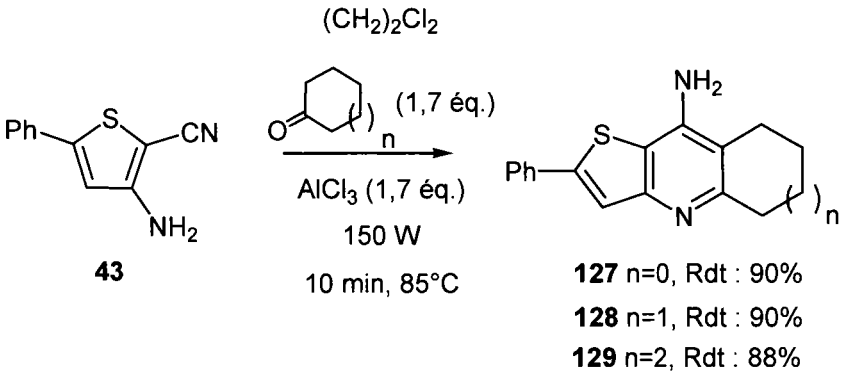


Schéma 63

3.4 Conclusion

Nous avons réussi à synthétiser en une seule étape et avec de très bons rendements les analogues thiophéniques de la Tacrine grâce à la réaction de Friedländer. Nous avons optimisé les conditions pour réduire le temps de réaction. L'ordre d'addition des réactifs a été modifié par rapport au mode opératoire précédent ce qui nous a permis dans un premier temps de réduire le temps de réaction de moitié. L'utilisation du micro-ondes a permis de réduire considérablement le temps de réaction (10 min) tout en aillant d'excellents rendements.

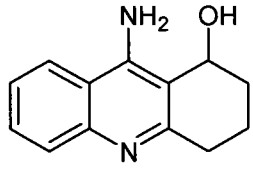
4. Synthèse des analogues thiophéniques de la Velnacrine

4.1 Bibliographie

La Velnacrine est l'analogue hydroxylé de la Tacrine. Pour synthétiser les analogues thiophéniques de la Velnacrine, il est nécessaire de passer par les thiéno[3,2-*b*]quinoléinones puis de réduire la fonction cétonique en alcool (Schéma 64). Donc la première étape est de faire réagir les 3-amino-2-cyanothiophènes avec la 1,3-cyclohexanedione. Pour cela nous avons deux méthodes possibles de synthèse :

- Tabarini et *al.* ont décrit la synthèse d'analogues soufrés de la Velnacrine.[107] Ces composés ont été synthétisés en trois étapes à partir de l'anthralinonitrile et de la thiopyran-3,5-dione.

- La deuxième méthode consiste à utiliser la réaction de Friedländer avec la cyclohexane-1,3-dione pour obtenir les analogues thiophéniques de la Velnacrine en deux étapes.



Velnacrine

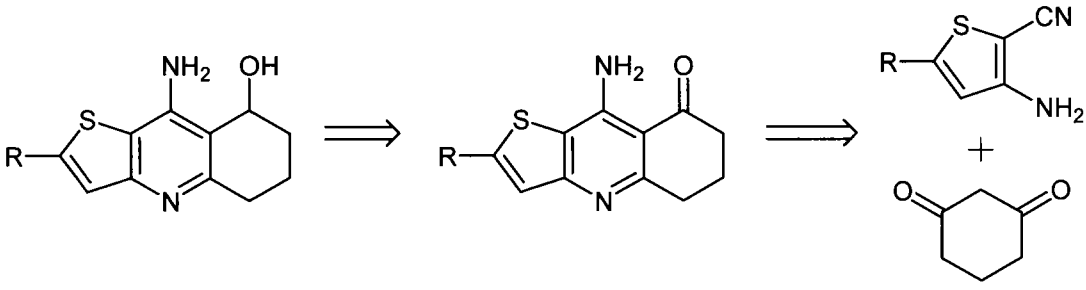


Schéma 64

4.2 Synthèse des 9-amino-6,7-dihydrothiéno[3,2-b]quinoléin-8(5H)-ones

Nous avons testé les deux méthodes. La méthode A consiste à condenser premièrement les 3-amino-2-cyanothiophènes sur la 1,3-cyclohexanedione (Schéma 65). La réaction est réalisée dans le toluène et catalysée par l'acide paratoluène sulfonique. Une distillation azéotropique permet d'éliminer l'eau formée. Nous obtenons les énamines **130-131** avec des rendements respectifs de 11 et 54% (Tableau 14).

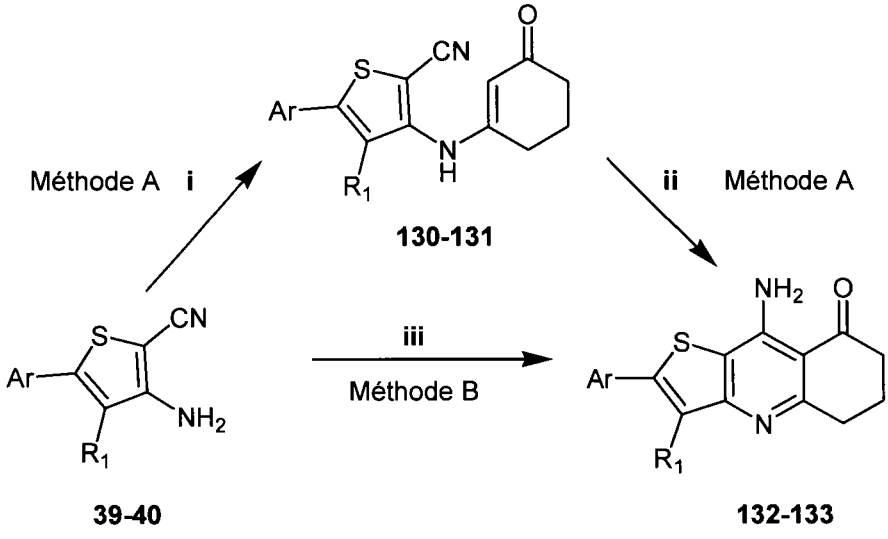
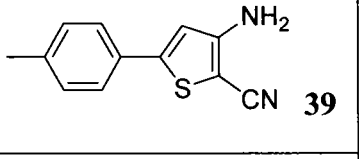
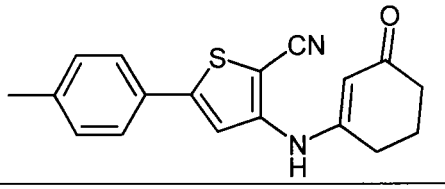
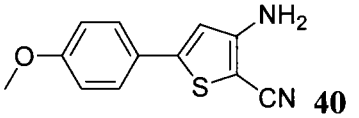
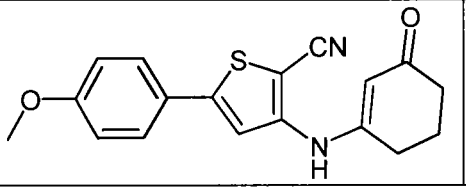


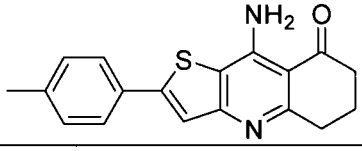
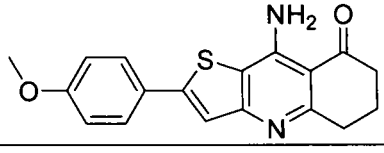
Schéma 65 : i cyclohexan-1,3-dione, APTS, toluène, Dean-Stark, reflux; **ii** CuCl, base, DMF, reflux; **iii** $AlCl_3$ (3,4 éq.), cyclohexan-1,3-dione, $(CH_2)_2Cl_2$, reflux 48h.

Tableau 14 : Synthèse des énamines

3-amino-2-cyanothiophènes	énamine	Composé	Rendement (%)
 **39**		**130**	11
 **40**		**131**	54

La seconde étape est la cyclisation. Elle s'effectue au reflux du DMF en présence de chlorure de cuivre I et en milieu basique. Deux bases ont été testées, le carbonate de potassium et le méthanolate de sodium. Les thiéno[3,2-*b*]quinoléinones **132** et **133** ont été obtenues avec des rendement respectifs de 81 et 38 % (Tableau 15).

Tableau 15 : Préparation des thiéno[3,2-*b*]quinoléinones

thiéno[3,2-*b*]quinoléinones	Composé	Rendement (%)	
		Méthode A	Méthode B
	**132**	81 MeONa	80
	**133**	38 K_2CO_3	85

La méthode B consiste à utiliser la réaction de Friedländer. Elle permet la synthèse des thiéno[3,2-*b*]quinoléinones **132-133**, en une seule étape. Les 3-amino-2-cyanothiophènes sont mis en réaction avec la 1,3-cyclohexanedione dans le dichlororéthane en présence de chlorure d'aluminium. La réaction est chauffée au reflux pendant 48 heures. Les rendements obtenus sont très bons (80 et 85%) (Tableau 15).

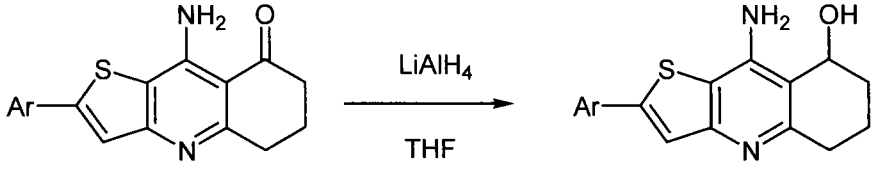
4.2.1 Conclusion

Nous avons synthétisé les thiéno[3,2-*b*]quinoléinones selon deux méthodes différentes. La méthode A comporte deux étapes et n'a pas été optimisée pour obtenir de meilleurs rendements car il apparaît clairement que la réaction de Friedländer est plus adaptée pour obtenir plus rapidement les thiéno[3,2-*b*]quinoléinones avec de bons rendements.

4.3 Réduction des 9-amino-6,7-dihydrothiéno[3,2-b]quinoléin-8(5H)-ones

4.3.1 Synthèse

La fonction cétonique des thiéno[3,2-*b*]quinoléinones est facilement réduite par l'hydrure de lithium aluminium dans le THF. Les thiéno[3,2-*b*]quinoléinols sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 66).



132-133

134 Rdt: 75%
135 Rdt: 72%

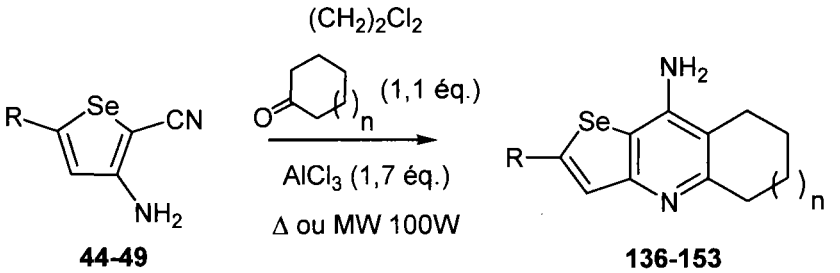
Schéma 66

4.3.2 Conclusion

Nous avons synthétisé avec de nouveaux analogues thiophéniques de la Tacrine et de la Velnacrine. L'équipe de biologie déterminera le potentiel inhibiteur d'acétylcholinestérase de ces molécules.

5. Synthèse des analogues sélénophéniques de la Tacrine

Les 3-amino-2-cyanosélénophènes **44-49** précédemment synthétisés sont utilisés dans la réaction de Friedländer. Nous avons donc réalisé la réaction par chauffage classique et par micro-ondes (Schéma 67).



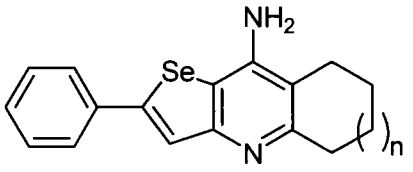
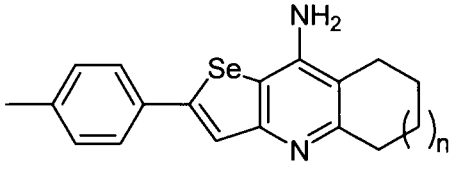
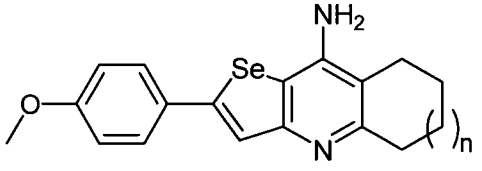
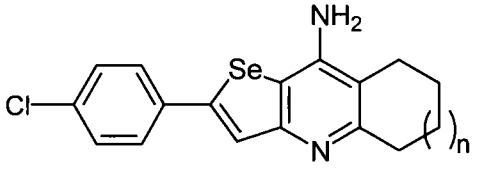
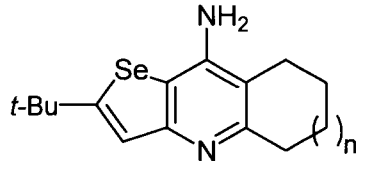
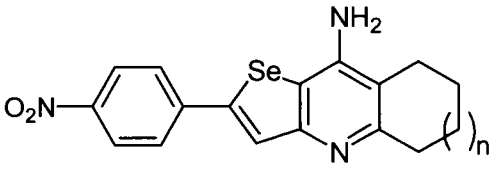
44-49 **136-153**

Schéma 67

Par chauffage classique, en mettant le chlorure d'aluminium en suspension puis en ajoutant le sélénophène **47** et la cyclohexanone, on obtient le composé **145** après 12 heures de reflux avec un rendement de 75%. Tout comme dans l'exemple précédent, nous avons changé l'ordre des réactifs. Nous avons dissous, les sélénophènes et les cétones dans le dichloroéthane. Le chlorure d'aluminium est ajouté en dernier lieu avant le chauffage à reflux. Avec ces conditions, le temps de réaction n'excède pas deux heures. Les composés **136-153** sont obtenus avec de bons rendements variant entre 65 et 95% (Tableau 16).[42]

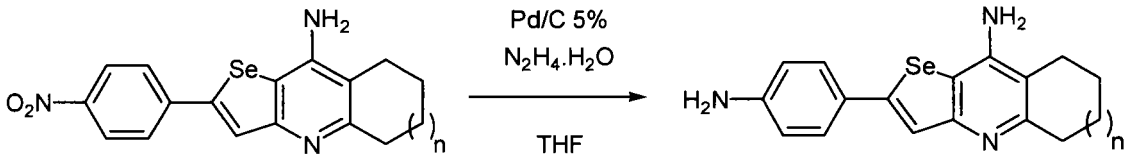
Par irradiation micro-ondes, nous avons d'abord testé les conditions décrites dans le paragraphe précédent. Mais après 10 minutes à 150W en mode open Vessel à 85°C, la réaction n'était pas finie. Nous avons donc augmenté la puissance à 200W. Cette puissance était trop forte et dégradait le chlorure d'aluminium qui ne peut plus catalyser la réaction. C'est pour cela que nous avons changé de mode d'irradiation. Nous avons choisi le mode Power Time. Avec ce mode ci, la puissance délivrée est constante. Nous avons donc choisi 100W comme puissance qui permet d'atteindre facilement, la température d'ébullition du dichloroéthane et ne dégrade pas le chlorure d'aluminium. Nous avons obtenu les composés **136-153** avec de très bons rendements et le temps de réaction n'excède pas 16 minutes. Il faut souligner que pour la préparation des composés **151-153** nous avons dû changer de solvant car les produits **151-153** étaient peu solubles dans le dichloroéthane et précipitaient, ce qui ne permettait pas de finir la réaction aux micro-ondes (Tableau 16).

Tableau 16 : Synthèse des analogues sélénophénique de la Tacrine.

Analogue de la Tacrines	Composé	Reflux		Micro-ondes 100W	
		Temps	Rdt (%)	Temps	Rdt (%)
	**136** n=0	120 min	65	2×8 min	70
	137 n=1	120 min	85	2×8 min	95
	138 n=2	120 min	78	2×8 min	97
	**139** n=0	60 min	83	1×8 min	93
	140 n=1	60 min	80	1×8 min	89
	141 n=2	60 min	76	1×8 min	91
	**142** n=0	120 min	85	2×8 min	75
	143 n=1	60 min	73	2×8 min	84
	144 n=2	60 min	75	2×8 min	82
	**145** n=0	120 min	84	1×10 min	94
	146 n=1	120 min	94	1×10 min	79
	147 n=2	120 min	90	1×10 min	88
	**148** n=0	120 min	92	1×8 min	93
	149 n=1	120 min	95	1×8min + 3 min	94
	150 n=2	120 min	91	1×8 min	91
	**151** n=0	120 min	85	2×8 min[a]	86
	152 n=1	120 min	95	2×8 min[a]	95
	153 n=2	120 min	85	2×8 min[a]	88

[a] Réaction effectuée dans le THF avec 6 équivalents de $AlCl_3$

La fonction nitro des composés **151-153** peut être facilement réduite en groupement amine. L'hydrazine est décomposée sur du palladium sur charbon et produit ainsi une source d'hydrogène. Nous obtenons ainsi les composés **154-156** avec de bons rendements (Schéma 68).



151-153

154 n=0 Rdt: 83%
155 n=1 Rdt: 95%
156 n=2 Rdt: 70%

Schéma 68

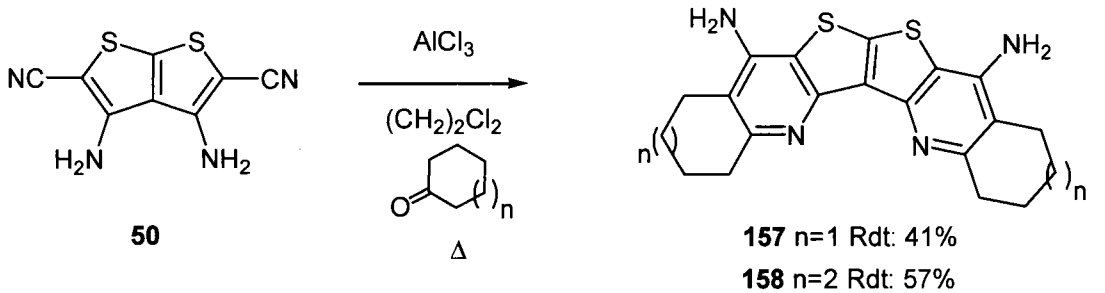
Conclusion

Nous avons synthétisé avec succès de nouveaux analogues sélénophéniques de la Tacrine. Nous avons comparé le chauffage classique et la réaction assistée par micro-ondes pour la réaction de Friedländer. Les rendements obtenus sont comparables par contre, avec les micro-ondes le temps de réaction ne dépasse pas 16 minutes ce qui consiste un avantage. L'équipe de biologie mesurera le potentiel inhibiteur d'acétylcholinestérase de ces molécules.

6. Réaction de Friedländer avec le 2,5-dicyano-3,4-diaminothiéno[2,3-*b*]thiophène

6.1 Synthèse

Nous avons mis en réaction le 2,5-dicyano-3,4-diaminothiéno[2,3-*b*]thiophène **50.** Ce composé comporte deux fois le motif *ortho*-amino-cyano. Il est donc mis avec 3,4 équivalents de cyclanone et de chlorure d'aluminium. La réaction est chauffée pendant une nuit au reflux. Les rendements obtenus sont moyens. Cela provient des difficultés rencontrées pendant le traitement (polarité des composés finaux) (Schéma 69). Cette réaction n'a pas été réalisée aux micro-ondes.



50

157 n=1 Rdt: 41%

158 n=2 Rdt: 57%

Schéma 69

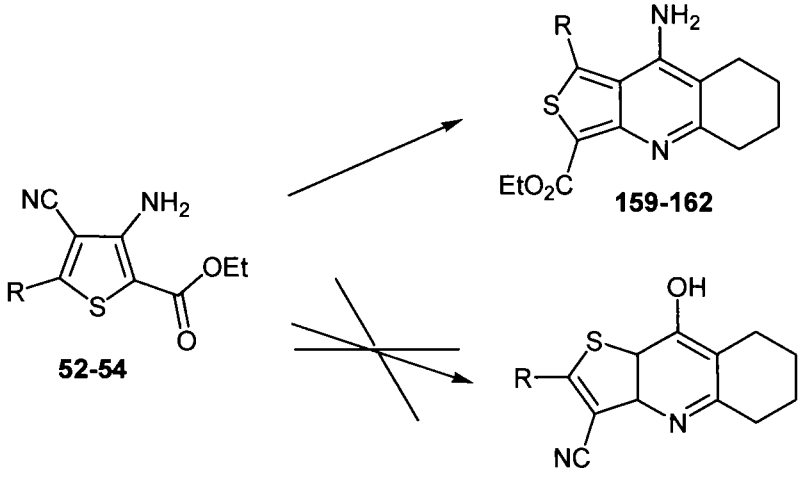
6.2 Conclusion

Nous avons adapté les conditions de la réaction de Friedländer pour synthétiser avec des rendements moyens les molécules **157** et **158** qui comportent deux motifs quinoléiniques.

7. Synthèse des thiéno[3,4-b]quinoléines

7.1 Synthèse

Nous avons mis en jeu les 3-amino-4-cyanothiophène-2-carboxylates d'éthyle **52-55** dans la réaction de Friedländer. Sur ces composés, deux fonctions peuvent réagir pour cycliser (Schéma 70). Cette réaction est sélective puisque seulement la fonction nitrile réagit et nous obtenons les thiéno[3,4-*b*]quinoléines **159-162.**



52-54

159-162

Schéma 70

Nous mettons les thiophènes **52-55** en solution avec la cyclohexanone et deux équivalents de chlorure d'aluminium sont ajoutés. La réaction est ensuite chauffée pendant deux heures au reflux (Schéma 71). Pour le traitement, le solvant est évaporé, et une solution de soude à 10 % est ajoutée. Le produit attendu précipite et est isolé par filtration. Ce traitement présente deux avantages : la méthode est plus rapide et pour les molécules très polaires, cela nous évite de perdre du produit lors de l'extraction.

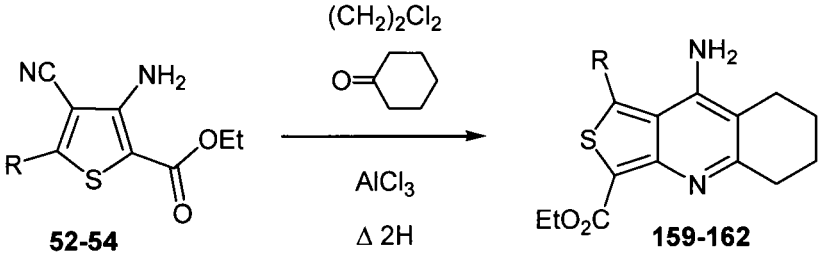


Schéma 71

Tableau 17 : Préparation des thiéno[3,4-b]quinoléines

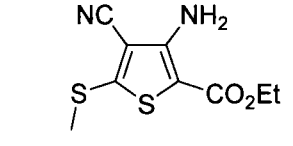
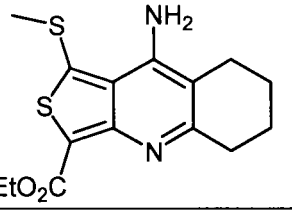
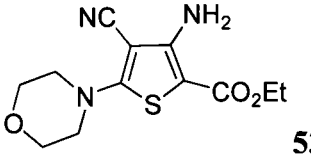
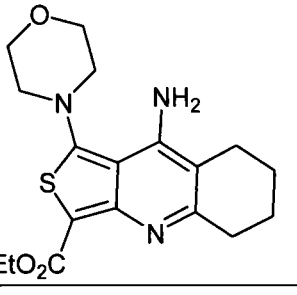
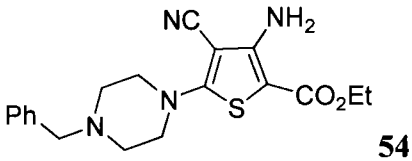
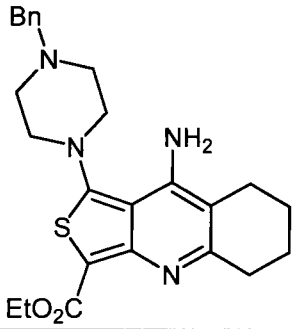
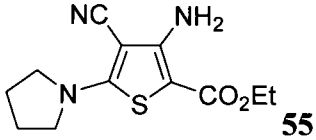
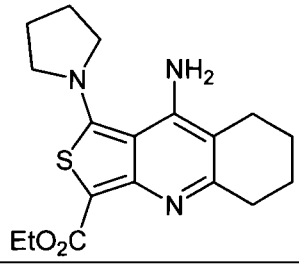
3-Amino-4-cyanothiophènes	Thiéno[3,4-b]quinoléines	Composé	Rendement (%)
 **52**		**159**	96
 **53**		**160**	87

Tableau 17 : Préparation des thiéno[3,4-b]quinoléines

3-Amino-4-cyanothiophènes	Thiéno[3,4-b]quinoléines	Composé	Rendement (%)
 **54**		**161**	89
 **55**		**162**	90

Cette réaction a été aussi réalisée par irradiation micro-ondes avec une puissance constante de 100W. Le composé **159** a été préparé avec un rendement de 93 % en 24 minutes (Schéma 72).

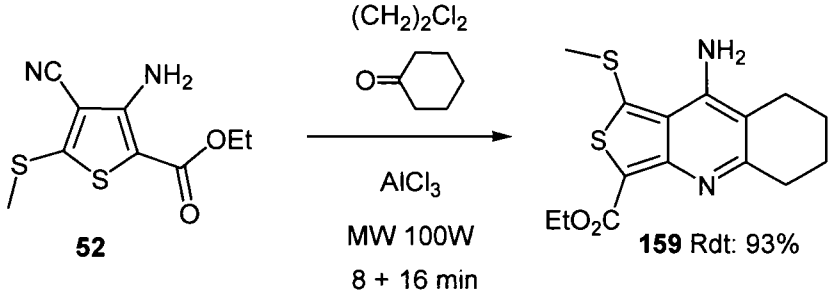


Schéma 72

7.2 Conclusion

Nous avons réussi à synthétiser les thiéno[3,4-b]quinoléines avec de bons rendements à partir des 3-amino-4-cyanothiophènes. Nous avons modifié le traitement ce qui permet d'obtenir plus rapidement les produits finaux.

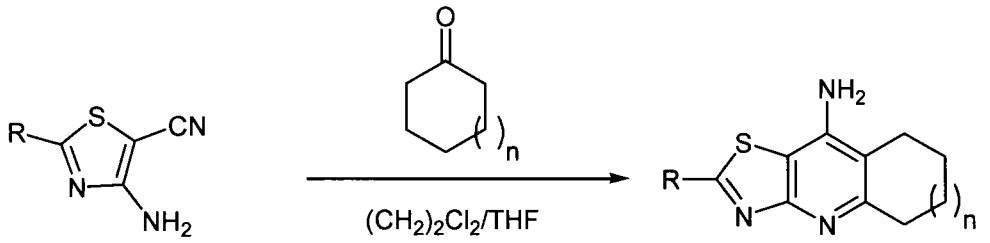
8. Synthèse des analogues thiazoliques de la Tacrine

8.1 Synthèse

Nous avons mis en jeu les 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles **59-62** dans la réaction de Friedländer afin d'obtenir les analogues thiazoliques de la Tacrine. Selon le thiazole utilisé, nous devons adapter les conditions de réaction (Schéma 73). Premièrement nous avons dû utiliser 4 équivalents de chlorure d'aluminium. Par chauffage classique, le solvant de réaction choisi est le dichloroéthane pour les thiazoles **59** et **62** et pour les thiazoles **60** et **61** qui sont plus polaires, le dichloroéthane ne convient pas et après quelques minutes de réaction, apparaît le produit final qui précipite sans que la réaction arrive à son terme. Pour cela, nous avons choisi le THF comme solvant ce qui permet de solubiliser totalement les produits de départ et de mener à bien les réactions. Nous obtenons les composés **163-174** après 4 heures de chauffage au reflux et avec de bons rendements (Tableau 18).

Nous avons ensuite comparé cette méthode avec le chauffage par micro-ondes en mode « Power Time ». Nous avons choisi d'utiliser les thiazoles **59-62** et de les faire réagir avec la cyclohexanone en présence de chlorure d'aluminium. Pour le thiazole, **59** il faut utiliser une puissance de 150W pour que la réaction soit complète. Avec les thiazoles **60-62**, un mélange dichloroéthane/ THF est utilisé. Le dichloroéthane permet de réaliser les réactions sans dépasser une trentaine de minutes environ et le THF permet de solubiliser les thiazoles de départ pour que la réaction soit complète. Les rendements obtenus sont bons et varient entre 79 % et 93 % (Tableau 19).

Pour traiter ces réactions nous avons évaporé le solvant, additionné une solution de soude à 10% et filtré le précipité. Cette méthode se révèle très pratique car par extraction les composés précipitaient dans la phase organique.



59 R= méthylsulfanyl-
60 R =4-morpholinyl-
61 R= 1-pyrrolidinyl-
62 R= anilino-

163-174
n= 0, 1, 2

Schéma 73

Tableau 18 : Préparation des thiazolo[4,5-*b*]quinoléines et thiazolo[5,4-*e*]pyridines par chaufage classique.

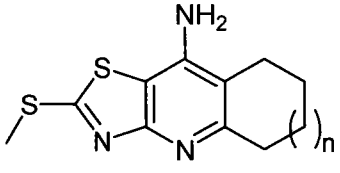
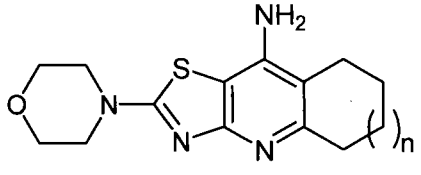
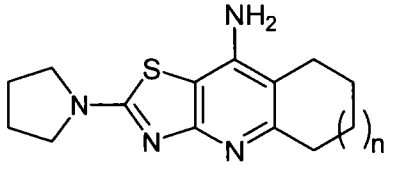
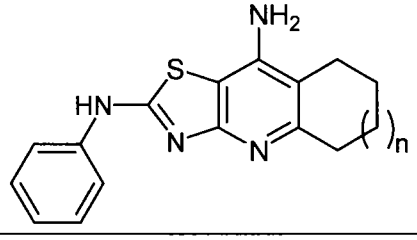
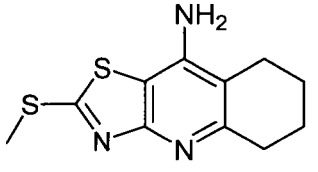
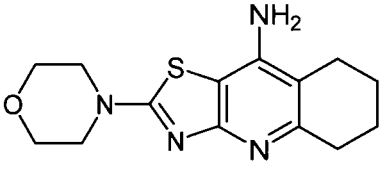
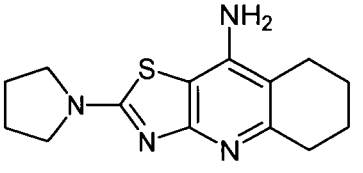
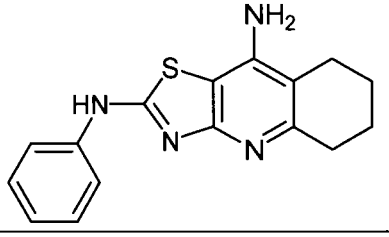
Analogues thiazoliques de la Tacrines	Composé	Chauffage classique		
		Temps	Rdt (%)	Solvant
	**163** n=0	240 min	65	Dichloroéthane
	164 n=1	240 min	85	
	165 n=2	240 min	78	
	**166** n=0	240 min	83	THF
	167 n=1	240 min	80	
	168 n=2	240 min	76	
	**169** n=0	240 min	85	THF
	170 n=1	240 min	73	
	171 n=2	240 min	75	
	**172** n=0	240 min	84	Dichloroéthane /THF (5 : 1)
	173 n=1	240 min	94	
	174 n=2	240 min	90	

Tableau 19 : Préparation des thiazolo[4,5-*b*]quinoléines et thiazolo[5,4-*e*]pyridines par irradiation micro-ondes.

Analogues thiazoliques de la Tacrines	Composé	Micro-ondes		
		Temps	Rdt (%)	Solvant/ Puissance
	**164**	3×8 min	93	Dichloroéthane /THF (4:1) 150 W
	**167**	2×16 min	93	Dichloroéthane /THF (4:1) 100W
	**170**	2×16 min	80	Dichloroéthane /THF (4:1) 100W
	**173**	1×16 min	79	Dichloroéthane /THF (4:1) 100W

8.2 Conclusion

La polarité de ses molécules nous a conduit à utiliser le THF comme solvant de réaction parfois et à évaporer le solvant afin de ne pas perdre de produit. Pour chaque thiazole, nous avons déterminé les meilleures conditions pour réaliser la réaction de Friedländer et obtenir les produits finaux avec de bons rendements. Nous avons synthétisé 12 nouveaux analogues thiazoliques de la Tacrine.

Conclusion du Chapitre II

Nous avons utilisé les divers analogues hétérocycliques des anthranilonitriles pour les engager dans la réaction de Friedländer. Nous avons préparé ainsi les analogues thiophéniques, sélénophéniques, et thiazoliques de la Tacrine. Nous avons dû adapter les conditions de la réaction de Friedländer pour chaque hétérocycle de départ. L'utilisation du micro onde a permis un gain de temps considérable lors de cette réaction. Cela nous a permis d'avoir un accès très rapide à de nombreux nouveaux analogues hétérocycliques de la Tacrine. Ceux-ci sont testés par l'équipe de biologie. Dans le Chapitre III, nous allons étudier les résultats des tests biologiques.

CHAPITRE III : Tests biologiques

1. Tests d'inhibition de l'acétylcholinestérase :

Les molécules synthétisées décrites ci-dessus ont été confiées à l'équipe de biologie du laboratoire. Leur potentiel inhibiteur d'acétylcholinestérase a été évalué en utilisant le test de Ellman[123]. Brièvement, l'iodure d'acétylthiocholine (AChI), utilisé ici comme substrat artificiel de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE), est hydrolysé par l'enzyme en thiocholine dont la fonction thiol réduit immédiatement le DTNB pour former un composé jaune qui absorbe à 412 nM.

$$\text{AChI} + H_2O \xrightarrow{\text{AChE}} \text{acide acétique} + \text{thiocholine}$$

$$\underset{\text{(incolore)}}{\text{Thiocholine} + \text{DTNB}_{\text{oxydé}}} \longrightarrow \underset{\text{(jaune)}}{\text{TNB} + \text{mercatothiocholine}}$$

Les tests sont réalisés avec de l'acétylcholinestérase humaine recombinante dont la concentration (2 $U.mL^{-1}$ dans du tampon phosphate 0.1 M, pH 8) reste constante. Les solutions de substrat AChI, utilisé ici à concentration saturante (132 mM dans de l'eau distillée) et de DTNB (13,2 mM en tampon phosphate pH 7 et EDTA 1 mM) sont conservées à -20°C et décongelées le jour de l'utilisation. Les différents composés supposés inhibiteurs sont dissous temporairement dans le DMSO et ajoutés au mélange réactionnel à des concentrations variant de 0 à 20 µM. La concentration finale de DMSO dans tous les essais est de 6% : cette concentration a été déterminée expérimentalement de façon à pouvoir solubiliser les maximum de composés sans altérer l'activité enzymatique. Les tests sont réalisés en plaques de 96 puits en utilisant tous les témoins nécessaires (sans enzyme, sans

[123] Ellman, G.; Courtney, K.D.; Andres, V.; Featherstone, R.M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.

substrat, sans inhibiteur), chaque concentration de composé étant testée sur un minimum de 5 essais indépendants.

L'activité inhibitrice de nos composés est donnée par la valeur de l'IC_{50} (évaluée à l'aide du logiciel proposé par Armand Maul,[124] c'est-à-dire la concentration à laquelle l'activité de l'acétylcholinestérase est inhibée à 50%.

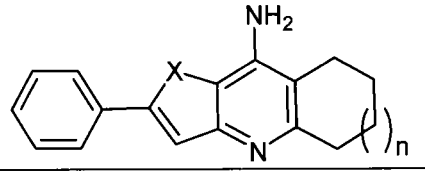
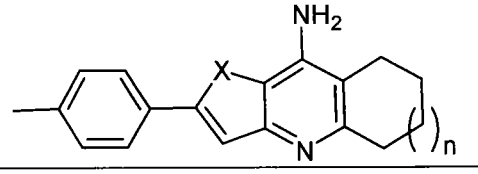
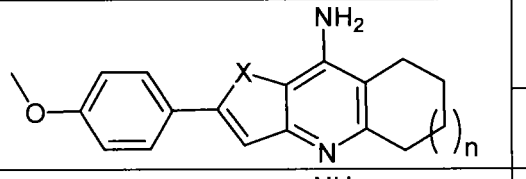
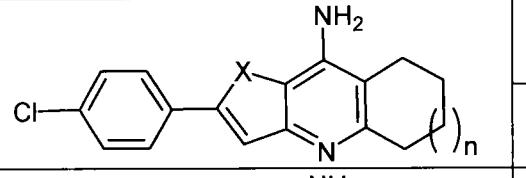
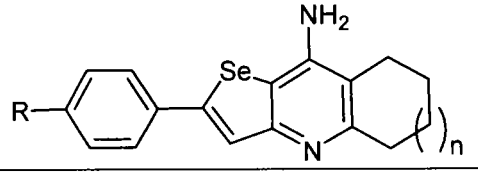
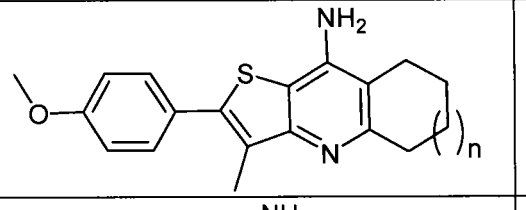
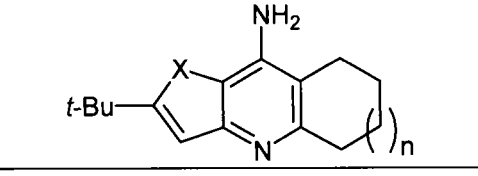
Dans ces conditions, l'IC_{50} de la Tacrine est de 0,34 μM. Les résultats sont indiqués dans le tableau 20 pour les analogues thiophéniques et sélénophéniques de la Tacrine. Dans le tableau 20, certaines valeurs d'IC_{50} sont manquantes cela est dû à un problème de solubilité des produits dans le substrat et la valeur de l'IC_{50} n'a pas pu être déterminée. Nous avons aussi testé les analogues de la Velnacrine. Nous avons réussi à déterminer seulement l'IC_{50} du composé **135** toujours à cause de la solubilité de ces composés dans le substrat (Schéma 74).

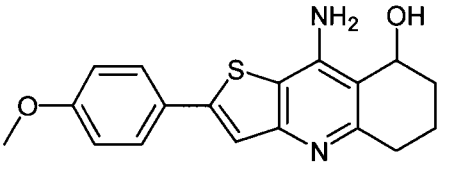
En ce qui concerne, les analogues thiazoliques de la Tacrine, les difficultés éprouvées pour solubiliser les molécules dans le substrat ont été plus grandes. Nous avons réussi à déterminer seulement l'IC_{50} du composé **164**.

Les test d'inhibitions pour les thiéno[3,4-b]quinoléines et les composés **157-158** sont en cours.

[124] A. Maul, *Environ. Monit. Assess.* 1992, 23, 153.

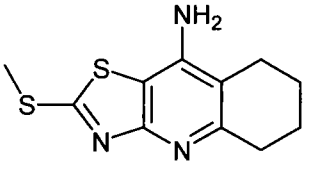
Tableau 20 : IC_{50} des analogues thiophéniques et sélénophéniques de la Tacrine.

molécule		IC_{50} (µM)		
		n=0	n=1	n=2
	X=S **127, 128, 129**	4	1.7	3.1
	X=Se **136, 137, 138**	3.25	1.89	-
	X=S **112, 113, 114**	3.4	2.2	2.0
	X=Se **139, 140, 141**	6.38	2.89	-
	X=S **115, 116, 117**	4	3	4.2
	X=Se **142, 143, 144**	2.19	1.59	1.12
	X=S **118, 119, 120**	3	3.4	4.4
	X=Se **145, 146, 147**	3.53	2.24	-
	R= NO_2 **151, 152, 153**	2.52	1.89	3.52
	R= NH_2 **154, 155, 156**	-	-	-
	**121, 122, 123**	-	-	-
	X=S **124, 125, 126**	24	12	15.5
	X=Se **148, 149, 150**	7.48	7.89	10.81



135 IC50: 6,5 µM

Schéma 74



164 IC_{50}: 10,57 µM

Schéma 75

D'après le tableau, on voit que les analogues substitués par un groupement tertiobutyl présentent une moins bonne activité que les autres qui possèdent un groupement arylique. La variation du substituant en position 4 du groupement phényle ne présente pas une différence significative. Les substituants les plus actifs sont l'hydrogène, le méthoxy et le nitro. En général, les composés séléniés présentent une meilleure activité que les analogues thiophéniques.

Conclusion

Tous les analogues que nous avons synthétisés présentent un pouvoir inhibiteur d'acétylcholine estérase inférieur à celui de la Tacrine bien que les valeurs d'IC_{50} ne soient pas très élevées et laissent supposer un intérêt potentiel. Le composé **144** en particulier se révèle comme l'analogue le plus actif avec une IC_{50} de 1,12 µM. Avec les composés les plus actifs en série thiophénique et sélénophénique (**143, 116, 117, 128, 137**), il peut donc entrer dans une série de bons candidats pour poursuivre les investigations biologiques sur culture cellulaire. A cette fin, des cellules de neuroblastome et des cellules d'hépatomes en culture seront exposées à ces composés de façon à en déterminer, dans un premier temps, la cytotoxicité. Cette première étape est en effet incontournable puisque d'une part, des composés agressifs sur des cellules de neuroblastomes ne présenteront aucun intérêt dans le contexte de cette étude, et d'autre part, des composés hépatotoxiques ne mériteront pas d'investigations supplémentaires, l'hépatotoxicité étant un critère rédhibitoire qui a d'ailleurs été la cause principale de l'élimination de la Tacrine de l'arsenal thérapeutique. Seuls les composés non cytotoxiques seront donc utilisables pour poursuivre les investigations qui consisteront à vérifier leur pouvoir cytoprotecteur vis-à-vis d'un stress qui pourra consister soit en un stress oxydant, soit en un stress provoqué par une charge en calcium, tous deux générateurs de mort cellulaire. Il est en effet intéressant de noter que l'inhibition de l'acétylcholine estérase peut améliorer les symptômes de la maladie d'Alzheimer, mais ne permet pas d'agir sur la mort cellulaire. Des composés présentant plusieurs modes d'action présentent donc tout leur intérêt dans ce contexte.

Conclusion générale

Dans un premier temps, nous avons repris et étendu des méthodologies connues au laboratoire. Cela nous a permis, à partir des β-chloroacrylonitriles, d'obtenir de nouveaux composés tels que les 3-amino-2-cyano thiophènes et sélénophènes, les 7-hydroxythiéno[3,2-b]pyridin-5(4H)-ones, les 3-amino-2-nitro thiophènes et sélénophènes. Appliquée aux β-chloroacroléines cette méthode donne accès aux 2-aryl-5-nitrothiophènes.

L'utilisation des cétènes dithioacétals pour obtenir des 3-aminothiophènes est courante au laboratoire. Nous avons modifié les conditions de réactions afin d'obtenir à partir de ces mêmes cétènes des 3-amino-4-cyanothiophènes substitués par une amine secondaire en position 5.

Cette méthode a pu être appliquée au diméthylcyanodithioimidocarbonate et a donné accès de la même manière a de nouveaux 4-amino-5-cyanothiazoles.

Les divers analogues hétérocycliques ainsi préparés ont été engagé dans la réaction de Friedländer. Nous avons ainsi obtenu les analogues thiophéniques, sélénophéniques, et thiazoliques de la Tacrine. L'utilisation du micro onde a permis un gain de temps considérable pour cette réaction. Cela nous a permis d'avoir un accès très rapide à de nombreux analogues hétérocycliques de la Tacrine.

La maîtrise de toutes ces méthodes pour préparer de nouveaux hétérocycles nous permet envisager de nombreuses perspectives que nous étudierons dans le chapitre suivant.

Chapitre IV : Perspectives

Les composés que nous avons synthétisés peuvent servir de produit de départ pour d'autres réactions. Les méthodes que nous avons mises au point peuvent être étendues à d'autres réactifs. Dans ce chapitre, nous présentons les premiers essais et les nouvelles voies imaginables à partir de la bibliographie existante.

1. Bis-tacrine

Il a été démontré que les bis-tacrines sont des inhibiteurs potentiels d'acétylcholinestérase. Les bis-tacrines peuvent réagir avec les deux sites de l'enzyme. [110c] Les bistacrines sont préparées en trois étapes à partir du 2-aminobenzoate de méthyle (Schéma 76) et possèdent des IC_{50} de l'ordre du nanomolaire. [125]

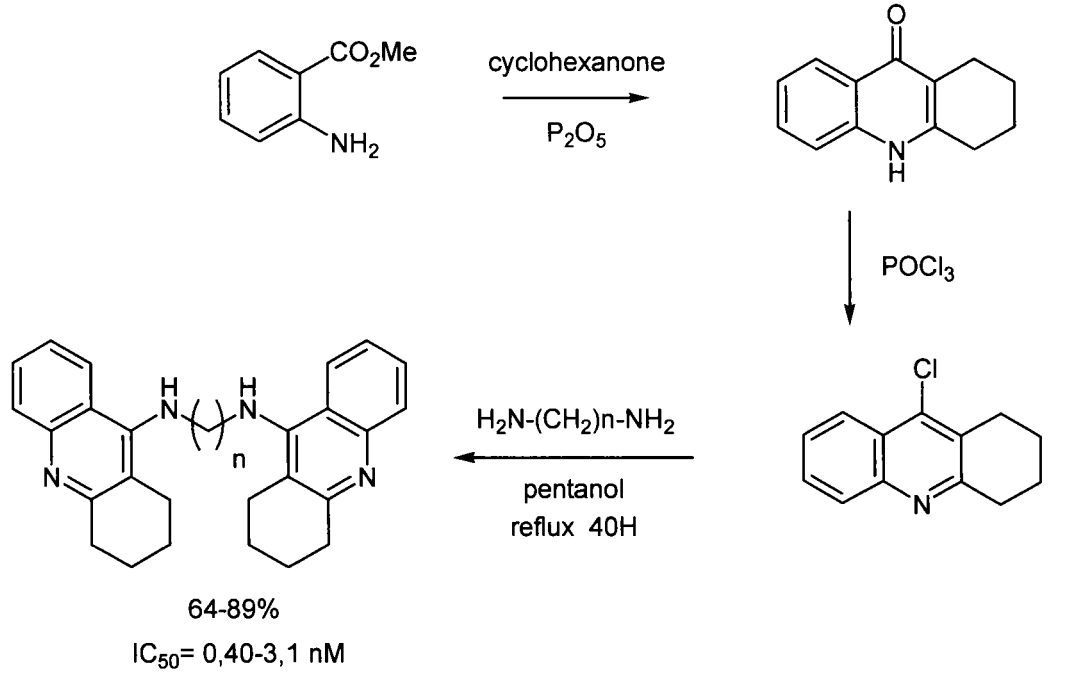


Schéma 76

[110c] Bolognesi, M.L.; Cavalli, A.; Valgimigli, L.; Bartolini, M.; Rosini, M.; Andrisano, V.; Recanatini, M. Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6446.

[125] Carlier, P.R.; Han, Y.F.; Chow, E.S.H.; Li, C.P.L.; Wang,H.; Lieu, T.X.; Wonga, H.S.; Pang, Y.P. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 351.

Nous pouvons imaginer la même stratégie à partir des 3-amino-2-thiophènecarboxylates d'éthyle[15] pour obtenir des bis-thiéno[3,2-*b*]quinoléines (Schéma 77).

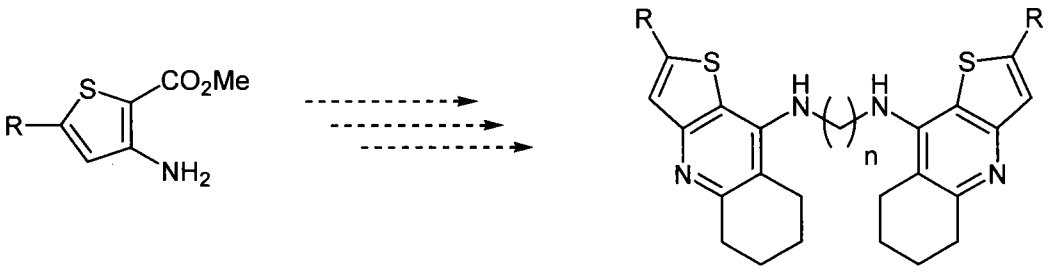


Schéma 77

2. 1H-thiéno[2,3-d]imidazoles et des 1H-sélénophéno[2,3-d]imidazoles

Les 2-nitroanilines réagissent avec des aldéhydes aromatiques dans une réaction de "cyclisation réductrice" qui permet d'obtenir en une étape les benzimidazoles.[126] En utilisant les 3-amino-2-nitrothiophènes et les 3-amino-2-nitrosélénophénes, nous aurions accès aux 1H-thiéno[2,3-d]imidazoles et 1H-sélénophéno[2,3-d]imidazoles. Nous avons essayé ses mêmes conditions sur le composé **88** sans succès. Seul le produit de départ est récupéré (Schéma 78).

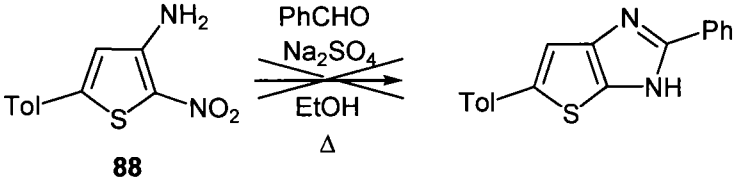


Schéma 78

Nous pouvons envisager l'utislisation de l'hydrazine en présence de Pd/C pour réduire le groupement nitro comme nous l'avons fait dans le chapitre 2 (Schéma 68). Une autre possibilité est de faire réagir les 3-amino-2-nitrothiophènes avec un chlorure d'acide puis de faire la réduction. La cyclisation devrait s'effectuer dans le même temps.

[126] Yang, D.; Fokas, D.; Libing, J.L.; Baldino, C.M. *Synthesis* **2005**, 47.

3. Synthèse des 4-aminothiazoles.

La synthèse développée dans le chapitre 1 paragraphe 9, permet en une seule étape à partir du composé **58** de préparer des 4-amino-5-cyanothiazoles substitués en position deux par une amine secondaire. Cette réaction permet en une seule étape de choisir les substituants à placer en position 2 et en position 5 des 4-aminothiazoles (Schéma 79). Ce type de réaction n'est pas décrit dans la littérature. Ce travail a été effectué au laboratoire par Zhanjie Xu.

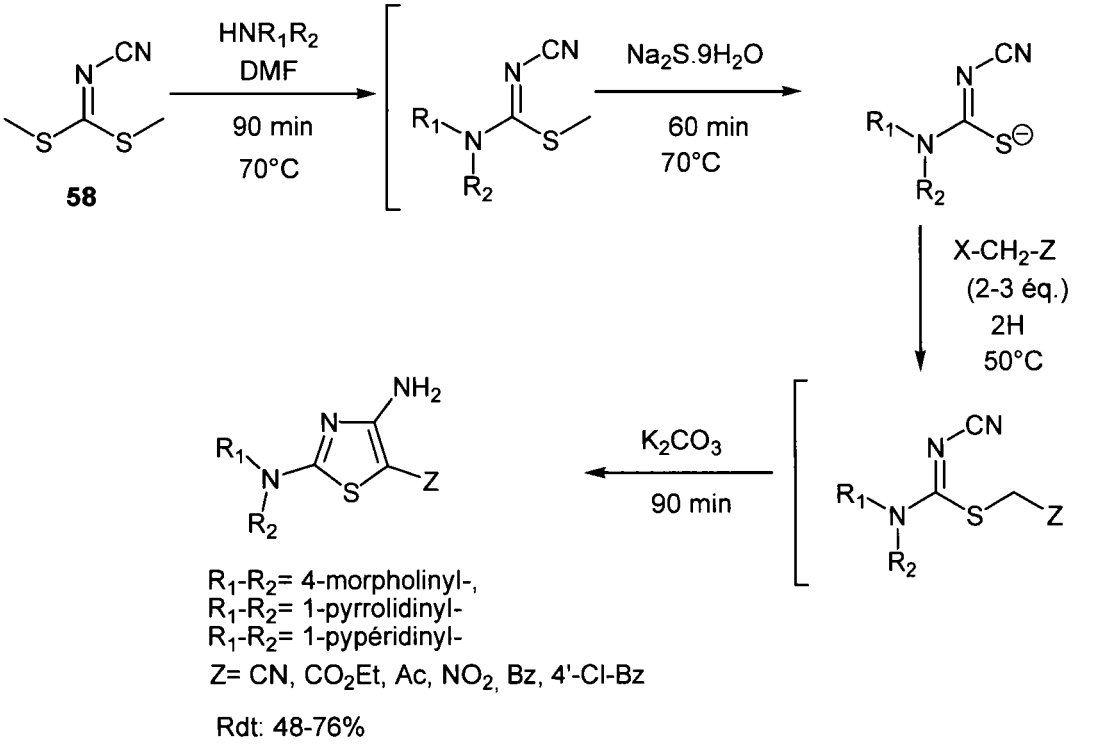


Schéma 79

4. Synthèse des sélénophéno[3,2-*d*]pyrimidines.

Un des thèmes de notre laboratoire est la synthèse de molécules potentiellement anti-angiogéniques.[127] Les pyrimidines sont un motif qu'on retrouve dans les molécules anti-angiogéniques.[128] Récemment la synthèse des thiéno[2,3-d]pyrimidines a été effectuée à partir du 2-amino-3-cyanothiophène (Schéma 80). La 4-chlorothiéno[2,3-*d*]pyrimidine est utilisée ensuite pour faire un couplage de Suzuki avec un acide boroniques. Les thiéno[2,3-*d*]pyrimidines obtenu sont considérées comme des molécules potentiellement anti angiogéniques.

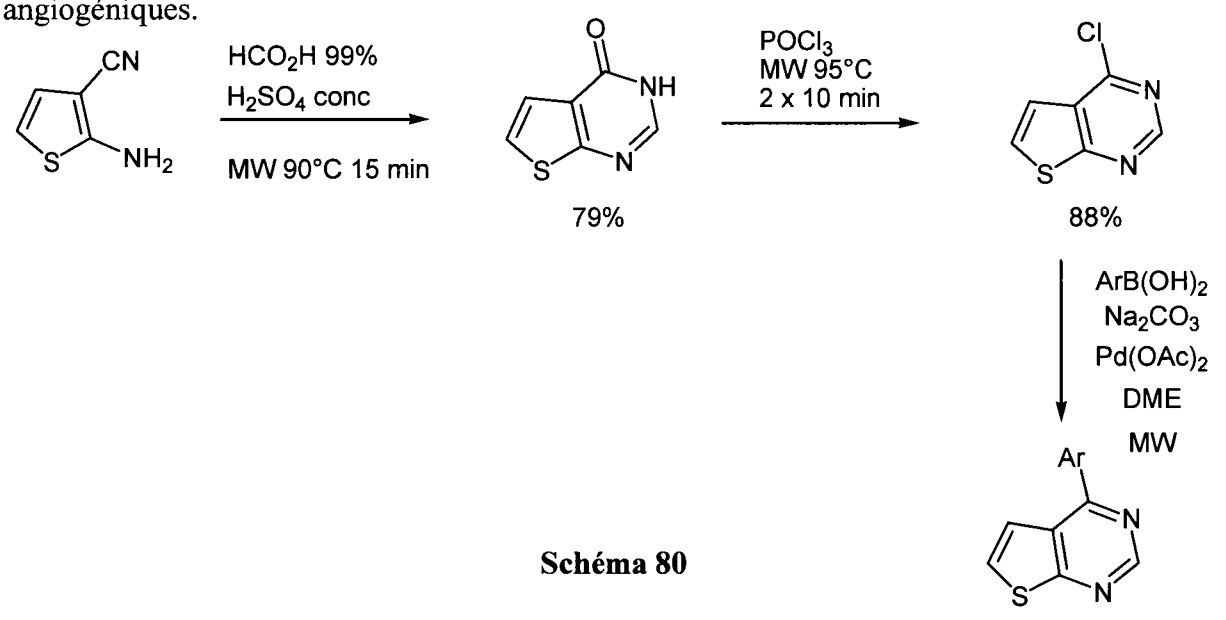


Schéma 80

La même stratégie peut être envisagée à partir des 3-amino-2-cyanosélénophènes (Schéma 81). Les premiers essais ont été réalisés au laboratoire par Célia Chenet. Le couplage avec un acide boronique sera envisagé par la suite.

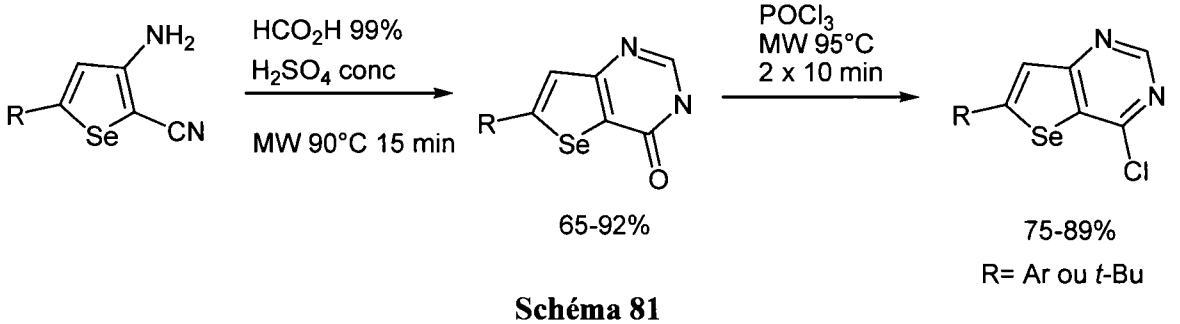


Schéma 81

[127] Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedon Lett.* **2007**, *48*, 5261.
[128] Munchhof, M. J.; Beebe, J. S.; Casavant, J. M.; Cooper,B. A.; Doty, J. L.; Higdon, R. C.; Hillerman, S. M.; Soderstrom, C. I.; Knauth, E. A.; Marx, M. A.; Rossi, A.M. K.; Sobolov, S. B.; Sun, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 21.

Chapitre V : Partie expérimentale

Généralités

- **Températures de fusion**

Les points de fusion (pf), exprimés en degré Celsius (°C), sont mesurés sur un appareil SMP_3 Stuart Scientific et ne sont pas corrigés.

- **Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)**

Les spectres de RMN du proton (RMN ^1H) et du carbone (RMN ^{13}C) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 250. Les solvants utilisés ($CDCl_3$ ou DMSO-d_6) sont indiqués entre parenthèse. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm). Les abréviations suivantes sont utilisées :
s : singulet; d : doublet; t : triplet; qd : quadruplet; q : quintuplet.

- **Infrarouges**

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur les spectromètres Perkin-Elmer BxFT-IR à l'aide de pastille KBr ou sur Perkin–Elmer FT-IR Baragon 1000PC équipé d'un Graseby–Specac golden gate.

- **Spectres de masse**

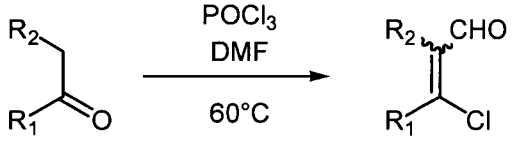
Les spectres de masse sont réalisés sur un appareil GC/MS Agilent Technologies GC-MS équipé d'une injecteur 7683 injector, 6890N gas chromatograph et d'un détecteur séléctif 5973. Les analyses sont effectuées en mode impact électronique à 70 eV.

- **Analyses élémentaires**

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur un Leco CHNS.

Partie expérimentale du Chapitre I

1. Synthèse des 3-aryl-3-chloropropénals et 3-alkyl-3-chloropropénals



1-13

Mode opératoire général

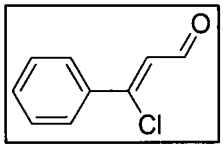
Dans un tricol de 500 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, 0,3 mol (1,5 éq.) d'oxychlorure de phosphore sont refroidis à l'aide d'un bain de glace. 0,3 Mol (1,5 éq.) de DMF sont additionnés sous agitation. Après 30 minutes d'agitation, 0,2 mol (1 éq.) de cétone dissoute dans 100 mL de DMF est ajoutée dans le milieu réactionnel. Le mélange est ensuite chauffé pendant 5 heures à 60°C environ. La solution est décomposée après refroidissement sur 300 mL d'eau glacée. Le pH est ajusté à 4 avec de l'acétate de sodium. Si un précipité se forme, il est filtré sur Büchner et séché. Une petite partie du solide est recristallisée dans le cyclohexane.

Si aucun précipité n'apparaît, le mélange est extrait trois fois à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique à 1%, ensuite lavées deux fois avec une solution de carbonate de sodium à 10%, puis lavée à l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium et évaporée.

Deux isomères peuvent se former, la caractérisation décrite est celle de l'isomère désiré qui est majoritaire en RMN ^{1}H. Pour déterminer les déplacements chimiques des deux isomères nous nous sommes basés sur des analyses NOE qui avaient déjà était faites sur ces mêmes produits[12].

♦ **3-Chloro-3-phénylpropénal (1)**

Il est préparé à partir de la acétophénone.



Rendement : 93%.

Aspect : huile orange.

Point d'ébullition : 142°C (20 Torrs)

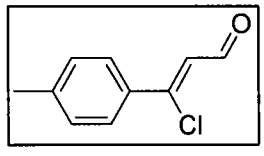
Lit[12]: 142-143°C (20 Torrs)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,04 (d, 1H, CH, , J=10 Hz) ; 7,48 (m, 3H, 3×CH) ; 7,67 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 10,18 (d, 1H, CHO, J=10 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 96,27 ; 115,49 ; 126,94 ; 128,77 ; 129,02 ; 131,99 ; 134,26.

♦ **3-Chloro-3-(4-méthylphényl) propénal (2)**

Il est préparé à partir de la p-méthylacétophénone.



Rendement : 73% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 46-48°C.

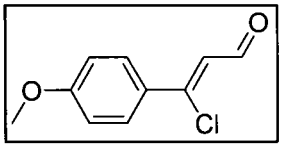
Lit[10b] : point d'ébulition : 153°C (15 Torrs)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,36 (s, 3H, CH_3); 6,65 (d, 1H, CH, J=7,5Hz); 7,24 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz); 7,65 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 10,18 (d, 1H, CHO, J=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 55,3 ; 113,7 ; 122,1 ; 127,6 ; 128,7 ; 151,1 ; 162,4 ; 190,5.

- **3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl)propénal (3)**

Il est préparé à partir de la p-méthoxyacétophénone.



Rendement : 77% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 57-59°C.

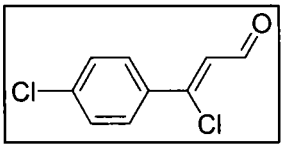
Lit[12] : 57°C (*i*-PrOH).

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,88 (s, 3H, CH_3); 6,61 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 6,96 (d, 2H, 2×CH, *J*=10 Hz); 7,73 (d, 2H, 2×CH, *J*=10 Hz) ; 10,18 (d, 1H, CHO, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 55,3 ; 113,7 ; 122,1 ; 127,6 ; 128,7 ; 151,1 ; 162,4 ; 190,5.

- **3-Chloro-3-(4-chlorophényl) propénal (4)**

Il est préparé à partir de la p-chloroacétophénone.



Rendement : 88% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux incolores cassés.

Point de fusion : 86-88°C.

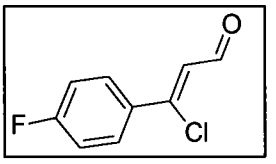
Lit[12] : 86°C (EtOH).

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,65 (d, 1H, CH, *J*=10,0Hz); 7,46 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz); 7,69 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 10,21 (d, 1H, CHO, *J*=10,0 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 124,5 ; 128,9 ; 129,6 ; 133,9 ; 138,0 ; 150,7 ; 191,1.

- **3-Chloro-3-(4-fluorophényl)propénal (5)**

Il est préparé à partir de la p-fluoroacétophénone.



Rendement : 60%. 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 72°C

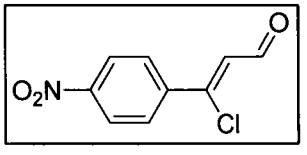
Lit[10b]: 72°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,62 (d, 1H, CH, *J*=6,8Hz) ; 7,16 (m, 2H, 2×CH) ; 7,76 (m, 2H, 2×CH) ; 10,20 (d, 1H, CH, *J*=6,8Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 116.17, 124.23, 129.37, 131.72, 150.98, 164.80, 191.28.

- **3-Chloro-3-(4-nitrophényl) propénal (6)**

Il est préparé à partir de la p-nitroacétophénone.



Rendement : 81% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux oranges.

Point de fusion : 74-75°C

Lit[129]: 77°C

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,15 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 8,18 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz); 8,31 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 10,13 (d, 1H, CHO, *J*=7,5Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 124,5 ; 127,4 ; 129,2 ; 141,3 ; 148,6 ; 149,6 ; 192,1.

- **3-Chloro-3-(1,1'-biphényl) propénal (7)**

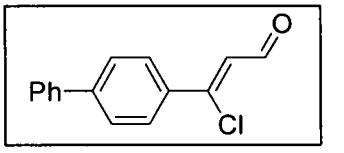
Il est synthétisé à partir de la 4-phénylacétophénone

Rendement : 65% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 92°C

Lit[130] :98-99°C



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,74 (d, 1H, CH, J=7,5Hz) ; 7,45 (m, 3H, 3×CH); 7,62 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 7,65 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 7,84 (d, 2H, 2×CH, J=8,5 Hz) ; 10,24 (d, 1H, CHO, J=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 124,10 ; 127,34 ; 127,85 ; 128,27 ; 129,05 ; 129,85 ; 134,23 ; 139,52 ; 144,73 ; 151,96 ; 191,49

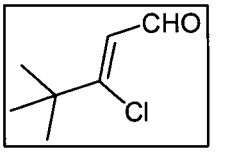
- **3-Chloro-3-(*t*-butyl) propénal (8)**

Il est préparé à partir de la pinacolone.

Rendement : 73% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : huile orange

Point d'ébullition : 75-78°C (1 atm)



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,25 (s, 9H, 3×CH_3) ; 6.14 (d, 1H, CH, J=7,5 Hz) ; 10,04 (d, 1H, CHO, J=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 27,6 ; 39,5 ; 116,7 ; 164,5 ; 191,0.

- **Chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldéhyde (9)**

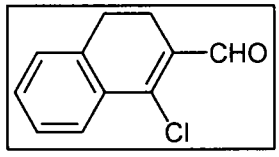
Il est préparé à partir de l' α-tétralone.

Rendement : 89% :

Aspect : cristaux ocres.

Point de fusion : 36-37°C.

Lit[131] : 37°C.



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,64 (t, 2H, CH_2, J=7,5Hz) ; 2,82 (t, 2H, CH_2, J=7,5Hz) ; 7,23 (t, 1H, CH, J=7,5Hz); 7,36 (m, 2H, 2×CH); 7,86 (d, 1H, CH, J=7,5 Hz) ; 10,39 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 21,6 ; 27,0 ; 126,3 ; 127,1 ; 127,7 ; 131,4 ; 132,0 ; 132,1 ; 139,0 ; 145,9 ; 190,7.

- **3-Chloro-2-méthyl-3-phénylpropénal (10)**

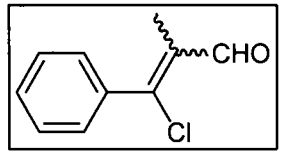
Il est préparé à partir de la propiophénone.

Rendement : 76% :

Aspect : huile jaune.

Point d'ébullition : 122-124°C (10 Torrs).

Lit[12] : 122-124°C (12 Torrs).

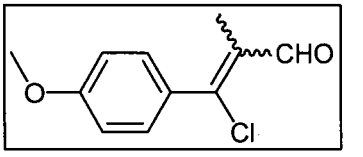


RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,05 (s, 3H, CH_3) ; 7,38 (m, 5H, 5×CH) ; 9,45 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 12,13 ; 128,45 ; 130,03 ; 130,34 ; 135,73 ; 136,26 ; 154,49 ; 190,31.

- **3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl)-2méthylpropénal (11)**

Il est préparé à partir de la p-méthoxypropiophénone.



Rendement : 60%.

Aspect : cristaux blancs.

Point de fusion : 44°C

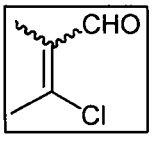
Lit[12] : 40-43°C (éther de pétrole)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,07 (s, 3H, CH_3) ; 3,86 (s, 3H, CH_3O) ; 6,93 (d, 2H, 2×CH, *J*=8,3 Hz); 7,36 (d, 2H, 2×CH, *J*=8,3 Hz) ; 9,49 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 14,3 ; 55,4 ; 113,8 ; 122,1 ; 128,0 ; 128,7 ; 151,1 ; 162,4 ; 190,5.

- **3-Chloro-2,3-diméthylpropénal (12)**

Il est préparé à partir de la butanone.



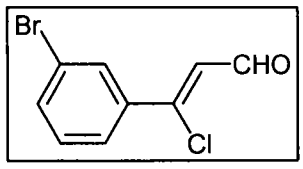
Rendement : 38%.

Aspect : Huile noire.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,90 (s, 3H, CH_3) ; 2,59 (s, 3H, CH_3) ; 10,02 (s, 1H, CHO).

- **3-Chloro-3-(3-bromophényl)propénal (13)**

Il est préparé à partir de 3-bromoacetophenone. .



Rendement : 74%.

Aspect : solide orange.

Point de fusion : 64-65°C (EtOH)

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 7,04 (d, 1H, CH, J=6,5 Hz) ; 7,46 (m, 1H, CH) ; 7,75 (m 1H, CH) ; 7,87 (m, 1H, CH) ; 8,04 (m, 1H, CH), 10,10 (d, 1H, CH, J=6,5 Hz).

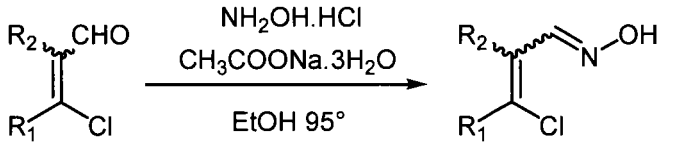
RMN ^{13}C (62,9MHz, DMSO-d_6) : δ 122,23 ; 125,39 ; 126,25 ; 129,53 ; 130,96 ; 134,49 ; 136,99 ; 148,43 ; 191,30.

Analyse élémentaire : C_9H_6BrClO

Calculée : C 44,03 ; H 2,46 ; Br 32,55 ; Cl 14,44;

Trouvée : C 43,99 ; H 2.50 ; Br 32.59 ; Cl 14.41.

2. Synthèse des oximes des 3-aryl-3-chloroacroléïnes et des 3-alkyl-3-chloroacroléïnes



1-12 **14-25**

Mode opératoire général

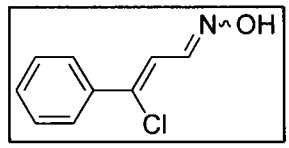
Dans un ballon de 1000 mL muni d'un réfrigérant, 0,20 mol (1 éq.) d'β-chloroacroléine (1-12) sont dissous dans 300 mL d'éthanol. On ajoute 0,22mol (1,1 éq.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,22mol (1,1 éq.) d'acétate de sodium trihydraté. Après une à deux heures de reflux, l'éthanol est évaporé presque à sec et on ajoute de l'eau et de la glace en quantité suffisante pour dissoudre les sels, l'oxime précipite. Le solide, filtré sur Büchner et séché. Une petite partie du solide est recristallisée dans le cyclohexane.
Le produit brut sera utilisé sans purification supplémentaire.

L'oximation a lieu sur le mélange d'isomères, la caractérisation décrite est celle de l'isomère désiré qui est majoritaire en RMN ^{1}H.

- **Oxime du 3-chloro-3-phénylpropénal (14)**

Rendement : >95%.

Aspect : huile orange.



RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,89 (d, 1 H, CH, *J*=12 Hz) ; 7,46 (m, 3H, 3×CH) ; 7,56 (m, 2H, 2×CH) ; 8,06 (d, 1H, CH, *J*=12 Hz) ; 8,30 (s, 1H, OH).

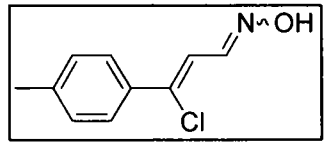
- **Oxime du 3-chloro-3-phénylpropénal (15)**

Rendement : >95%.

Aspect : cristaux oranges.

Point de fusion : 106-108°C.

Lit[13] : 110°C



RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 6,80 (d, 1 H, CH, *J*=12 Hz) ; 7,19 (d, 2H, 2×CH, *J*=5,4 Hz) ; 7,57 (d, 2H, 2×CH, *J*=5,4 Hz) ; 7,63 (d, 1H, CH, *J*=12 Hz) ; 8,30 (s, 1H, OH).

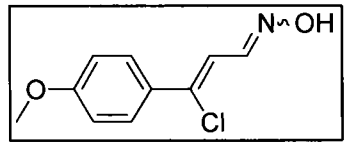
- **Oxime du 3-chloro-3-(4-méthoxyphényl)propénal (16)**

Rendement : >95%:

Aspect : cristaux jaunes.

Point de fusion : 115-117°C.

Lit[13] : 128-130°C.



RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,87 (s, 3H, CH_3) ; 6,79 (d, 1H, CH, *J*=12 Hz) ; 6,95 (d, 2H, 2×CH, *J*=8,2 Hz) ; 7,64 (d, 1H, CHO, *J*=12 Hz) ; 7,75 (d, 2H, 2×CH, *J*=8,2 Hz) ; 7,90 (s, 1H, OH).

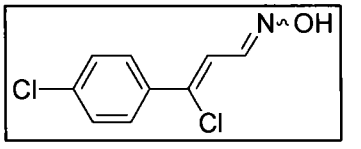
- **Oxime du 3-chloro-3-(4-chlorophényl) propénal (17)**

Rendement : >95%:

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 118-120°C.

Lit[13] : 114-115°C.



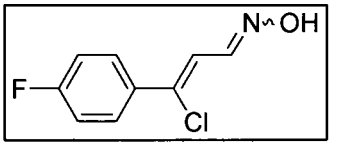
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,81 (d, 1H, CH, *J*=10,0Hz) ; 7,37 (d, 2H, 2×CH, *J*=8,3 Hz) ; 7,61 (d, 2H, 2×CH, *J*=8,3 Hz) ; 8,32 (d, 1H, CHO, *J*=10,0 Hz).

- **Oxime du 3-chloro-3-(4-fluorophényl)propénal (18)**

Rendement : >95% :

Aspect : cristaux jaunes

Point de fusion : 105-106°C



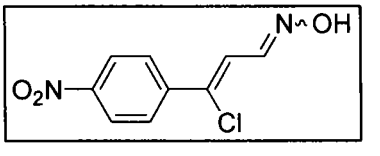
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.23 (m, 2H, 2×CH) ; 7,35 (m, 1H, CH) ; 7,54 (m, 1H, CH) ; 7.78 (m, 2H, 2×CH).

- **Oxime du 3-chloro-3-(4-nitrophényl) propénal (19)**

Rendement : 85%.

Aspect : cristaux jaunes

Point de fusion : 122 °C (dec)



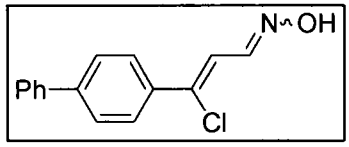
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.76 (m, 2H, 2×CH) ; 7,83 (m, 1H, CH) ; 8.16 (m, 2H, 2×CH) ; 8.22 (m, 1H, CH) ; 11.20 (s, 1H, OH).

- **Oxime du 3-chloro-3-(1,1'biphényl) propénal (20)**

Rendement : 76% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux jaunes.

Point de fusion : 144°C



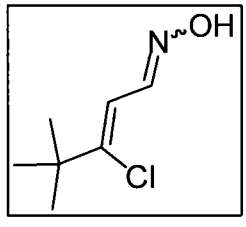
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,65 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz) ; 7,33 (m, 3H, 3×CH) ; 7,45 (m, 4H, 4×CH) ; 7,64 (m, 2H, 2×CH) ; 8,17 (d, 1H, CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 118, 66 ; 127,08 ; 127,19 ; 127,44 ; 127,88, 128,91 ; 135,44 ; 138, 87 ; 139, 91 ; 142,61 ; 149,49.

- **Oxime du 3-chloro-3-(*t*-butyl) propénal (21)**

Rendement : >95% :

Aspect : huile orange



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,24 (s, 9H, CH_3) ; 6,24 (d, 1H, CH, *J*=10,0Hz) ; 7,74 (s, 1H, OH) ; 8,17 (d, 2H, 2×CH, *J*=10,0 Hz).

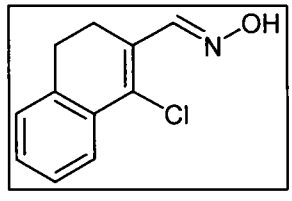
- **Oxime du chloro-3,4-dihydronaphthalène-2-carbaldéhyde (22)**

Rendement : 98% :

Aspect : cristaux jaunes.

Point de fusion : 128-129°C

Lit[132] :126-127°C



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,66 (t, 2H, CH_2, *J*=7,5Hz) ; 2,94 (t, 2H, CH_2, *J*=7,5Hz) ; 7,21 (t, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 7,35 (m, 2H, 2×CH); 7,67 (d, 1H, CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 23.7 ; 27.18 ; 125.30 ; 126.83 ; 127.26 ; 127.75 ; 129.16 ; 132.56 ; 133.62 ; 137.29 ; 149.54.

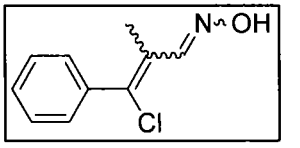
- **Oxime du 3-chloro-2-méthyl-3-phénylpropénal (23)**

Rendement : >95% :

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 120°C.

Lit[14] : 120°C.



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,22 (s, 3H, CH_3); 7,37 (m, 5H, 5×CH); 7,80 (s, 1H, 1×CH) ; 7,93 (d, 1H, CHO, *J*=10,0 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 15,15 ; 128, 57 ; 128,94 ; 129, 18 ; 129.54 ; 137, 26 ; 138, 54 ; 150,18.

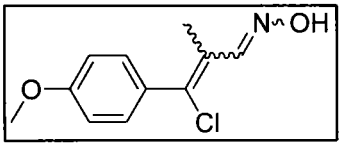
- **Oxime du 3-chloro-3-(4-méthoxyphényl)-2méthylpropénal (24)**

Rendement : 79%.

Aspect : cristaux blancs.

Point de fusion : 125°C

Lit[14] : 126°C (éther de pétrole)



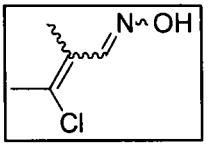
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,24 (s, 3H, CH_3) ; 3,84 (s, 3H, CH_3O) ; 6,863 (d, 2H, 2×CH, *J*=8,3 Hz); 7,34 (d, 2H, 2×CH, *J*=8,3 Hz) ; 7.82 (s, 1H, CH) ; 8,34 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 15,35 ; 55,41 ; 113,80 ; 127,84 ; 129,61 ; 130,60 ; 130,60 ; 150,44 ; 160,25.

- **Oxime du 3-chloro-2,3-*d*iméthylpropénal (25)**

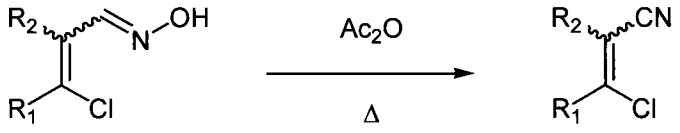
Rendement : 42%.

Aspect : Huile noire.



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,94 (s, 3H, CH_3) ; 2,32 (s, 3H, CH_3) ; 8,14 (s, 1H, OH) ; 8,30 (s, 1H, CH).

3. Synthèse des 3-aryl-3-chloropropénonitriles ou 3-alkyl-3-chloropropénonitriles



14-25 **26-37**

Mode opératoire général :

Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant, 0,1 mol d'oxime **(14-25)** est dissout dans 100 mL d'anhydride acétique. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, le mélange est versé sur 500 mL d'eau et de glace. Après quelques minutes d'agitation, si un précipité se forme il est filtré sous vide. Le produit est séché et une petite portion est recristallisée dans le cyclohexane. Si aucun précipité n'apparaît le produit est extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulphate de magnésium, filtrées et évaporées.

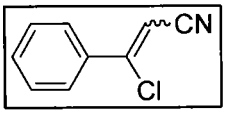
La déshydratation a lieu sur le mélange d'isomères, la caractérisation décrite est celle de l'isomère désiré qui est généralement majoritaire en RMN ^{1}H.

- **3-Chloro-3-phénylpropénonitrile (26)**

Il est préparé à partir du composé **14.**

Rendement : 93%.

Aspect : huile orange-brune.



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 5,78 (s, 1H, CH) ; 7,48 (m, 3H, 3×CH); 7,67 (m, 2H, 2×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) :δ 96,27 ; 115,49 ; 126,94 ; 128,76 ; 129,02 ; 131,99 ; 134,26.

- **3-Chloro-3-(4-méthylphényl) propénonitrile (27)**

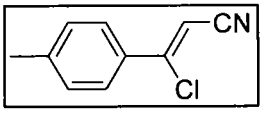
Il est préparé à partir du composé **15.**

Rendement : 79% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 80-82°C. (cyclohexane)

Lit[12] : Péb.: 162-168°C (10 torrs)



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,41 (s, 3H, CH_3); 5,99 (s, 1H, CH); 7,24 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz); 7,56 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 21,41 ; 95,05 ; 115,67 ; 127,19 ; 129,16 ; 131,41 ; 142,76 ; 153,33.

- **3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl)propénonitrile (28)**

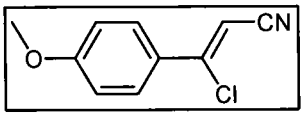
Il est préparé à partir du composé **16.**

Rendement : 91% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux jaunes.

Point de fusion : 92°C (cyclohexane).

Lit[133] : 93-94°C (*i*-PrOH).

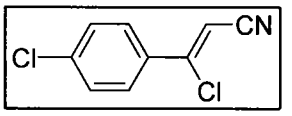


RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,83 (s, 3H, CH_3); 5,87 (s, 1H, CH); 6,88 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz); 7,64 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 55.56 ; 93.59 ; 114.28 ; 115.91 ; 126.51 ; 128.26 ; 152.81 ; 162.62.

- **3-Chloro-3-(4-chlorophényl) propénonitrile (29)**

Il est préparé à partir du composé **17.**



Rendement : 96% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 75°C (cyclohexane)

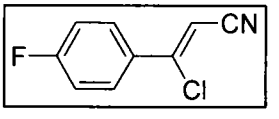
Lit[13] : 82-84°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,01 (s, 1H, CH); 7,41 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz); 7,60 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 123,74 ; 127,04 ; 127,60 ; 133,98 ; 142,80 ; 147,59 ; 147,84.

- **3-Chloro-3-(4-fluorophényl)propénonitrile (30)**

Il est préparé à partir du composé **18.**



Rendement : 77% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux jaunes.

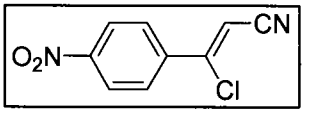
Point de fusion : 90°C

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 5,91 (s, 1H, CH) ; 7,07 (m, 2H, 2×CH) ; 7,60 (m, 2H, 2×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 96,15 ; 115,79 ; 116,38 ; 129,40 ; 152,04 ; 162,79 ; 166,84.

- **3-Chloro-3-(4-nitrophényl) propénonitrile (31)**

Il est préparé à partir du composé **19.**



Rendement : 90% : 1 seul isomère isolé.

Aspect : cristaux jaunes.

Point de fusion : 130°C (EtOH)

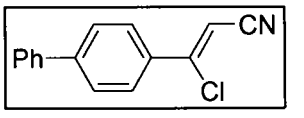
Lit[13] : 126-130°C

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,18 (s, 1H, CH) ; 7,85 (d, 2H, 2×CH, *J*=8,7 Hz) ; 8,32 (d, 2H, 2×CH, *J*=8,7 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 99.89 ; 114.51 ; 124.24 ; 129.50 ; 139.73 ; 149.52 ; 150.62.

- **3-Chloro-3-(1,1'-biphényl) propénonitrile (32)**

Il est préparé à partir du composé **20**.



Rendement : 85% :

Aspect : cristaux bruns

Point de fusion : 96°C.

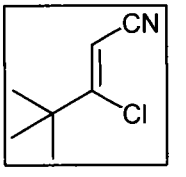
Lit[13] : 98°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 5,89 (s, 1H, CH) ; 7,32 (m, 4H, 4×CH) ; 7,58 (m, 5H, 5×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 95.75 ; 115.56 ; 127.08 ; 127.203 ; 128.40 ; 128.84 ; 129.05 ; 132.87 ; 139.31 ; 144.79 ; 152.93.

- **3-Chloro-3-(*t*-butyl) propénonitrile (33)**

Il est préparé à partir du composé **21**.



Rendement : 77%.

Aspect : huile orange.

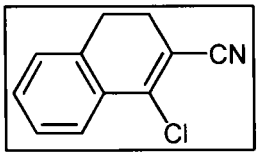
Lit[133] : 198-199°C (1atm)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,26 (s, 9H, 3×CH_3); 5,56 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 28,0 ; 39,9 ; 95,6 ; 114,9 ; 167,3.

- **Chloro-3,4-dihydronaphthalène-2-carbonitrile (34)**

Il est préparé à partir du composé **22**.



Rendement : 95% :

Aspect : solide gris

Point de fusion : 52°C

Lit[134] : Pf: 52-53°C (EtOH)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,65 (t, 2H, CH_2, J=7,5Hz) ; 2,93 (t, 2H, CH_2, J=7,5Hz) ; 7,21 (t, 1H, CH, J=7,5Hz); 7,35 (m, 2H, 2×CH); 7,67 (d, 1H, CH, J=7,5 Hz).RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 26,3 ; 26,7 ; 107,9 ; 117,2 ; 126,1 ; 127,3 ; 127,7 ; 130,3 ; 131,1 ; 136,4 ; 143,3.

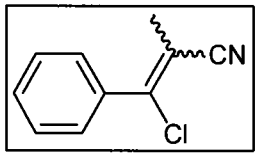
- **3-Chloro-2-méthyl-3-phénylpropénonitrile (35)**

Il est préparé à partir du composé **23**.

Rendement : 88% :

Aspect : huile jaune.

Point d'ébullition : 60°C (80 mmHg).



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,22 (s, 3H, CH_3); 7,44 (m, 3H, 3×CH); 7,65 (m, 2H, 2×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 19,33 ; 106,93 ; 118,27 ; 128,50 ; 128,63 ; 130,32 ; 136,05 ; 149,62.

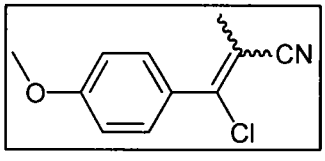
- **3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl)-2-méthylpropénonitrile (36)**

Il est préparé à partir du composé **24**.

Rendement : 93%.

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 60-62°C



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,21 (s, 3H, CH_3) ; 3,85 (s, 3H, CH_3O) ; 6,92 (d, 2H, 2×CH, J=10,8 Hz); 7,59 (d, 2H, 2×CH, J=10,8 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$) : δ 19,36 ; 55,44 ; 105,13 ; 113,93 ; 118,77 ; 128,35 ; 130,21 ; 119,69 ; 161,38.

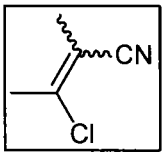
- **3-Chloro-2,3-diméthylpropénonitrile (37)**

Il est préparé à partir du composé **25**.

Rendement : 50%.

Aspect : solide noir.

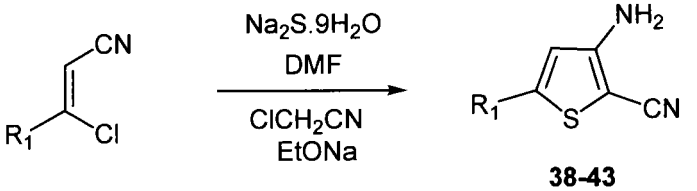
Point de fusion : 45-46°C



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,02 (s, 3H, CH_3) ; 2,45 (s, 3H, CH_3).

4. Synthèse des 3-amino-5-aryl-2-cyanothiophènes et 3-amino-5-alkyl thiophènes

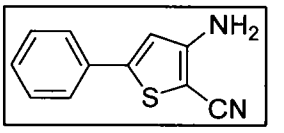
Mode opératoire général :



38-43

Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 60 mmol (1 éq.) de sulfure de sodium nonahydraté sont mis en suspension dans 80 mL de DMF. Le mélange est chauffé à 40°C environ sous agitation pour pendant 30 minutes. 60 Mmol (1 éq.) de 3-chloro-3-arylacrylonirile sont dissout dans 20 mL de DMF et ajouté en une seule fois. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 90 minutes à 50°C. 0,06 mol (1 éq.) de chloroacétonitrile dissout dans 1 mL de DMF, sont additionné en une seule fois. Après une autre heure d'agitation à 50°C, 0,06 mol (1 éq.) d'éthalonate de sodium fraîchement préparés sont ajoutés en une seule fois dans le mélange réactionnel. Après 30 minutes d'agitation à 50°C, le mélange est décomposé après refroidissement sur 300 mL d'eau glacée. Le précipité qui se forme est isolé par filtration sous vide, rincé 2 fois avec 50 mL d'eau. Le solide est séché à température ambiante jusqu'à masse constante. Un petit échantillon du produit est recristallisé dans l'isopropanol ou purifié par colonne (CH_2Cl_2). Le produit brut sera utilisé sans autre purification pour la suite des réactions.

- **3-Amino-5-phényl-2-cyanothiophènene (38)**



Rendement : 68%

Aspect : solide brun

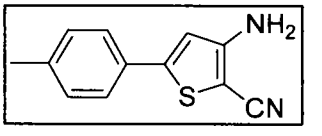
Point de fusion : 174°C

Lit[27] : Pf : 174-175°C

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.57 (s, 2H, NH_2) ; 6.93 (s, 1H, CH) ; 7,43 (m, 3H, 3×CH) ; 7,57 (m, 2H, 2×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 74.70 ; 115.68 ; 125.54 ; 126.43 ; 128.27 ; 132.06 ; 148.05 ; 157.87 ; 162.26.

- **3-Amino-5-(4-méthyl-phényl)-2-cyanothiophène (39)**



Rendement : 93%

Aspect : solide jaune purifié par chromatographie (CH_2Cl_2)

Point de fusion : 195-197°C

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.57 (s, 2H, NH_2) ; 4,91 (s, 2H, NH_2) ; 6,75 (s, 1H, CH) ; 7,18 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,42 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

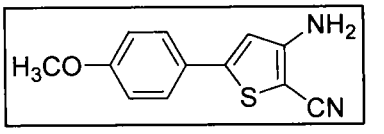
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 21,32 ; 74,79 ; 115,70 ; 116,37 ; 125,97 ; 129,88 ; 130,22 ; 139,71 ; 148,89 ; 158,44.

Analyse élémentaire : $C_{12}H_{10}N_2S$:

Calculée : C, 67.26 ; H, 4.70 ; N, 11.07.

Trouvée : C, 67.35 ; H, 4.67 ; N, 10.99.

- **3-Amino-5-(4-méthoxy-phényl)-2-cyanothiophène (40)**



Rendement : 95%

Aspect : solide jaune

Point de fusion : 204-206°C (*i*-PrOH)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 3,78 (s, 3H, CH_3) ; 6,49 (s, 2H, NH_2) ; 6,80 (s, 1H, CH) ; 6,98 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,52 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

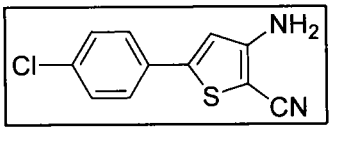
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 55,85 ; 74,24 ; 115,04 ; 115,18 ; 116,43 ; 125,27 ; 127,61 ; 148,75 ; 158,50 ; 160,71.

Analyse élémentaire: $C_{12}H_{10}N_2OS$

Calculée : C, 62,59 ; H, 4,38 ; N, 12,16,

Trouvée : C, 62,32 ; H, 4,56 ; N, 12,47,

- **3-Amino-5-(4-chloro-phényl)-2-cyanothiophène (41)**



Rendement : 95%

Aspect : solide jaune

Point de fusion : 184-186°C (*i*-PrOH)

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,58 (s, 2H, NH_2); 6,94 (s, 1H, CH) ; 7,48 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,61 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

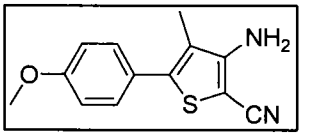
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) :δ 75,50 ; 116,04 ; 116,76 ; 127,82 ; 129,75 ; 131,42 ; 134,37 ; 147,06 ; 158,36.

Analyse élémentaire : $C_{11}H_7ClN_2S$:

Calculée : C, 56.29 ; H, 3.01 ; N, 11.94.

Trouvée : C, 56.42 ; H, 3.15 ; N, 11.74.

- **3-Amino-5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-2-cyanothiophène (42)**



Rendement : 70%

Aspect : solide jaune

Point de fusion : 186-188°C purifié par chromatographie (CH_2Cl_2).

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,73 (s, 3H, CH_3) ; 3,01 (s, 3H, CH_3O) ; 5,16 (s, 2H, NH_2) ; 6,18 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 6,56 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

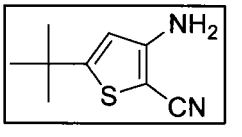
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) :δ 12,38 ; 55,71 ; 114,66 ; 116,81 ; 123,54 ; 123,80 ; 125,42 ; 130,54 ; 143,19 ; 157,18 ; 160,14.

Analyse élémentaire: $C_{13}H_{12}N_2OS$

Calculée : C, 63,91 ; H, 4,95 ; N, 11,47.

Trouvée : C, 63,69 ; H, 4,56 ; N, 11,12.

- **3-Amino-5-*t*-butyl-2-cyanothiophène (43)**



Rendement : 65%

Aspect : solide brun

Point de fusion : 116°C

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,25 (s, 9H, 3×CH_3) ; 6,34 (s, 2H, NH_2) ; 6,38 (s, 1H, CH).

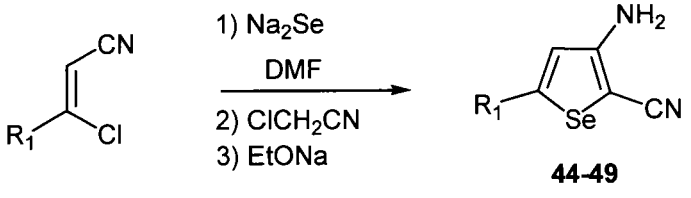
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) :δ 29.90 ; 46.17 ; 97.12 ; 115.87 ; 137.14.

5. Synthèse des 3-amino-2-cyanosélénophènes substitués.

Préparation du séléniure de sodium. Na_2Se

La soude en pastille (0,224 mol ; 5,6 éq.) et la rongalite (0,096 mol ; 2,4 éq.) sont dissous dans 40 mL d'eau. Le sélénium (0,04 mol ; 1éq.) est ensuite ajouté et le mélange est chauffé à 50°C pendant une heure. Le précipité blanc obtenu est filtré sous atmosphère d'argon et le séléniure de sodium frais est rapidement utilisé pour la synthèse des sélénophènes.

Mode opératoire général :

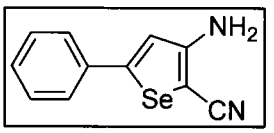


44-49

Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 40 mmol (1 éq.) de séléniure de sodium frais sont mises en suspension dans 40 mL de DMF. 3-Chloro-3-arylacrylonirile (40 mmol, 1 éq.) de sont dissous dans 15 mL de DMF et ajoutés en une seule fois. Le mélange réactionnel est alors agité pendant deux heures à 60°C. Le chloroacétonitrile (40 mmol, 1 éq.) est additionné goutte à goutte. Après deux heures d'agitation à 60°C, l'éthalonate de sodium (40 mmol, 1 éq.) fraîchement préparé est ajouté en une seule fois dans le mélange réactionnel. Après une heure d'agitation à 60°C, le mélange est décomposé après refroidissement sur 300 mL d'eau glacée. Le précipité qui se forme est isolé par filtration sous vide, rincé 2 fois avec 50 mL d'eau. Le solide est séché à température ambiante jusqu'à masse constante. Un petit échantillon du produit est recristallisé dans l'éthanol. Le produit brut sera utilisé sans autre purification pour la suite des réactions.

- **3-Amino-5-phényl-2-cyanosélénophène (44)**

Préparé à partir du composé **26.**



Rendement : 64%

Aspect : solide brun

Point de fusion : 110-112°C (déc.)

IR (neat): 3429, 3332, 3229, 2959, 2197, 1563 cm^{-1}.

RMN ^{1}H : δ 6,58 (s, 2H, NH_2), 7,20 (s, 1H, CH) ; 7,41 (m, 3H, CH) ; 7,42 (m, 2H, 2×CH).

RMN ^{13}C : δ 72,32 ; 117,15 ; 119,31 ; 125,78 ; 129,30 ; 129,41 ; 134,00 ; 153,11 ; 159,48.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 248 [M^+], 168, 77.

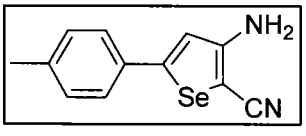
Analyse élémentaire : $C_{11}H_8N_2Se$

Calculée : C, 56,46 ; H, 3,26 ; N, 11,33 ;

Trouvée : C, 56,66 ; H, 3,23 ; N, 10,30.

- **3-Amino-5-(4-méthylphényl)-2-cyanosélénophène (45)**

Préparé à partir du composé **27.**



Rendement : 76%

Aspect : solide brun

Point de fusion : 190-192°C

IR (KBr): 3428, 3345, 3242, 2178, 1566 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,30 (s, 3H, CH_3) ; 6,54 (s, 2H, NH_2) ; 7,15 (s, 1H, CH) ; 7,22 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,42 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 20,77 ; 71,67 ; 117,26 ; 118,64 ; 125,68 ; 129,71 ; 131,31 ; 138,34 ; 153,26 ; 159,53.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 262 [M^+], 182, 115.

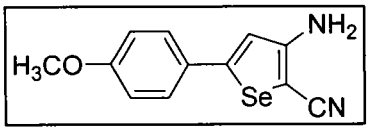
Analyse élémentaire : $C_{12}H_{10}N_2Se$

Calculée : C, 55,18 ; H, 3,86 ; N, 10,73.

Trouvée : C, 55,05 ; H, 4,01 ; N, 10,78.

- **3-Amino-5-(4-méthoxyphényl)-2-cyanosélénophène (46)**

Préparé à partir du composé **28.**



Rendement : 80%

Aspect : solide brun

Point de fusion : 220-222°C

IR (KBr): 3458, 3339, 3234, 2182, 1565 cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 3,77 (s, 3H, CH_3) ; 6,52 (s, 2H, NH_2) ; 6,96 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,11 (s, 1H, CH) ; 7,46 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 55,33 ; 113,47 ; 114,59 ; 117,20 ; 117,94 ; 126,54 ; 126,54 ; 126,97 ; 157,21 ; 159,67 ; 160,20.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 278 [M^+], 263, 198.

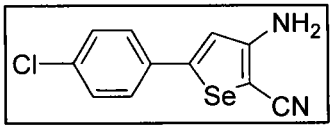
Analyse élémentaire: $C_{12}H_{10}N_2OSe$

Calculée : C, 52,00 ; H, 3,64 ; N, 10,11,

Trouvée : C, 52,16 ; H, 3,78 ; N, 10,99,

- **3-Amino-5-(4-chlorophényl)-2-cyanosélénophène (47)**

Préparé à partir du composé **29.**



Rendement : 77%

Aspect : solide vert

Point de fusion : 204-206°C

IR (KBr): 3429, 3333, 3229, 2198, 1566 cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 6,62 (s, 2H, NH_2) ; 7,25 (s, 1H, CH) ; 7,46 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,55 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) :δ 72,72 ; 117,07 ; 120,00 ; 127,70 ; 128,73 ; 132,90 ; 133,87 ; 151,39 ; 159,49.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 282 [M^+], 202.

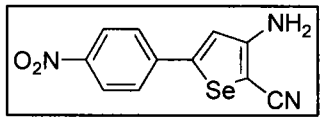
Analyse élémentaire: $C_{11}H_7ClN_2Se$

Calculée : C, 46,92 ; H, 2,51 ; N, 9,95.

Trouvée : C, 46,81 ; H, 2,24 ; N, 9,88.

- **3-Amino-5-(4-chlorophényl)-2-cyanosélénophène (48)**

Préparé à partir du composé **31.**



Rendement : 77%

Aspect : solide orange

Point de fusion : 198-200°C.

IR (KBr): 3431, 3312, 1557 cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 6,66 (s, 2H, NH_2) ; 7,41 (s, 1H, CH) ; 7,80 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 8,23 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 75,06 ; 116,74 ; 122,03 ; 124,48 ; 126,62 ; 140,01 ; 147,28 ; 149,92 ; 159,38.

GC/MS (EI, 70 eV): m/z = 293 [M^+], 263, 247, 220, 140.

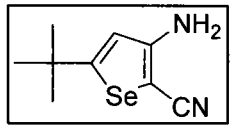
Analyse élémentaire: $C_{11}H_7N_3O_2Se$

Calculée : C, 45,22 ; H, 2,42 ; N, 14,38 ;

Trouvée : C, 45,84 ; H, 2,45 ; N, 14,27.

- **3-amino-5-*tert*-butyl-2-cyanosélénophène (49)**

Préparé à partir du composé **33.**



Rendement : 68%

Aspect : solide brun

Point de fusion : 122-124°C

IR (KBr): 3414, 3334, 3227, 2959, 2185, 1570 cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,32 (s, 9H, 3×CH_3) ; 4,44 (s, 2H, NH_2) ; 6,59 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 32,32 ; 36,94 ; 79,61 ; 116,85 ; 117,68 ; 156,60 ; 172,16.

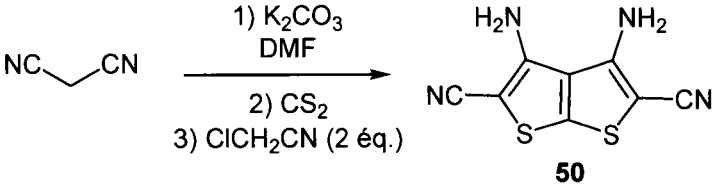
GC/MS (EI, 70 eV): m/z = 228 [M^+], 213, 147, 132.

Analyse élémentaire: $C_9H_{12}N_2Se$

Calculée : C, 47,58 ; H, 5,32 ; N, 12,33 ;

Trouvée : C, 47,84 ; H, 5,44 ; N, 12,28.

6. Synthèse du 3,4-diamino-2,5-dicyanothiéno[2,3-b]thiophène



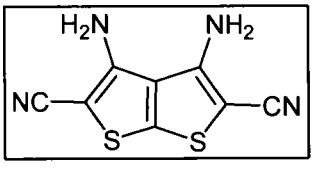
50

Le K_2CO_3 (0,3 mol, 3 éq.) préalablement séché a l'étuve, est mis en suspension dans 40 mL de DMF, on ajoute le malononitrile (0,1 mol, 1 éq.) dissous dans 20 mL DMF. Le disulfure de carbone est additionné à température ambiante (0,15 mol, 1,5 éq.). Après 30 minutes sous forte agitation, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et le chloroacétonitrile (0,2 mol, 2 éq.), dissous dans 10 de DMF, est ajouté en 20 minutes. Le milieu réactionnel est agité 7 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est décomposé sur 200 mL d'eau et de glace, le précipité qui apparaît est filtré sur büchner et séché. Le produit est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Rendement : 50%

Aspect : cristaux bruns

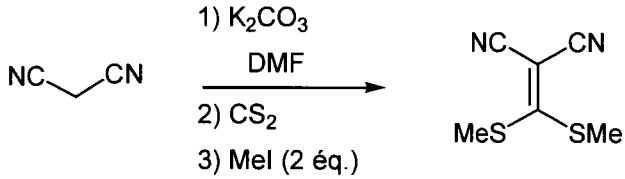
Point de fusion : 250°C



RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5,43 (s, 4H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 97,9 ; 114,2 ; 124,7 ; 143,8 ; 148,9.

7. Synthèse du 2-(bis-méthylsulfanylméthylène)malononitrile



51

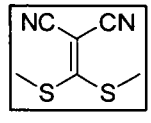
Dans un tricol de 500 mL muni d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, est placé le malononitrile (0,2 mol, 1éq.), le carbonate de potassium (0,2 mol, 1éq.) et 240 mL de DMF. Le mélange est alors agité à température ambiante pendant deux heures avant de couler le disulfure de carbone (0,2 mol, 1éq.) goutte à goutte à 0°C. Le mélange est agité pendant 2 heures supplémentaires à température ambiante. L'iodure de méthyle (0,4 mol, 2éq.) est ajouté goutte à goutte à 0°C. Le mélange réactionnel est alors décomposé sur 800 mL d'eau après 3 heures d'agitation à température ambiante. Le précipité jaune qui apparaît est filtré sur büchner, rincé à l'eau (2×50 mL), séché et purifié par recristallisation dans l'isopropanol.

Rendement : 92%

Aspect : Cristaux incolores

Point de fusion : 82°C.

Lit[36] : 82-84°C

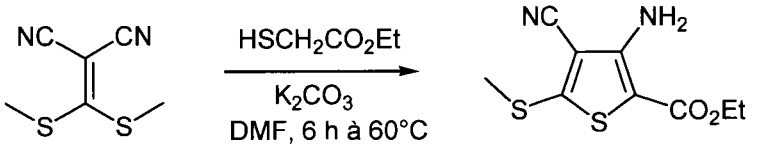


RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,75 (s, 6H, 2×CH_3)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 19,3 ; 74,4 ; 112,7 ; 185,8.

8. Synthèse des 3-amino-4-cyanothiophènes

8.1 Synthèse du 3-amino-4-cyano-5-méthylsulfanyl-thiophène-2-carboxylate d'éthyle.



51 **52**

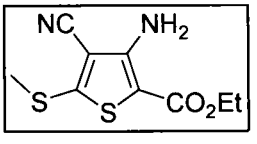
A une solution de 2-(bis-méthylsulfanyl-méthylène)malononitrile (0,05 mol, 1éq.) dans 30mL de DMF sont ajoutés le thioglycolate d'éthyle (0,05 mol, 1éq.) et le carbonate de potassium (0,05 mol, 1éq.) préalablement séché au moins une nuit à l'étuve. Le mélange réactionnel est versé sur 100 mL d'eau après avoir été chauffé à 60°C pendant 6 heures. Le précipité est filtré sous vide, séché et purifié par recristallisation dans l'isopropanol.

Rendement : 59%

Aspect : cristaux incolores

Point de fusion : 146°C

Lit[53] : Pf : 147°C

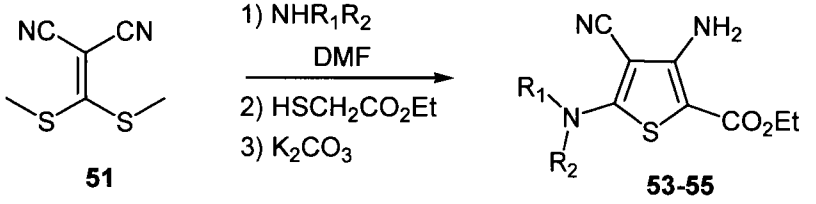


RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,34 (t, 3H, CH_3, J=7,2 Hz) ; 2,65 (s, 3H, CH_3) ; 4,29 (qd, 2H, CH_2, J=7,2Hz) ; 5,76 (s, 2H, NH_2)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 14,4 ; 16,8 ; 60,2 ; 112,7 ; 148,7 ; 154,2 ; 159,5 ; 165,1 ; 163,6.

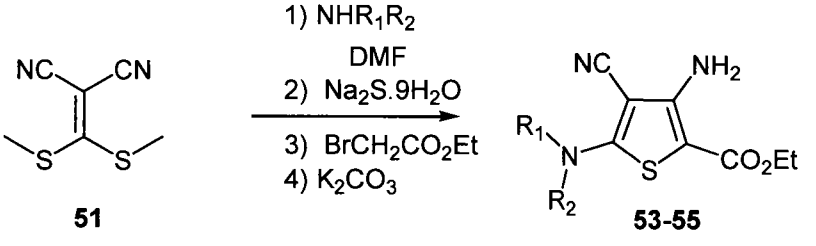
8.2 Synthèse des 3-amino-4-cyano-2-thiophène carboxylates d'éthyle.

Méthode A :



A une solution de 2-(bis-méthylsulfanyl-méthylène)malononitrile (0,01 mol, 1 éq.) dans 15 mL de DMF, on ajoute l'amine secondaire (0,01 mol, 1 éq.). Un dégagement gazeux apparaît et la solution est chauffée à 70°C pendant 75 minutes. Le thioglycolate d'éthyle (0,01 mol, 1 éq.) et le carbonate de potassium (0,01 mol, 1 éq.) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant deux heures. Le mélange réactionnel est décomposé sur 100 mL d'eau et de glace. Le précipité blanc est filtré sur büchner, rincé deux fois à l'eau et séché. Le solide est ensuite recristallisé dans l'éthanol absolu.

Méthode B :



A une solution de 2-(bis-méthylsulfanyl-méthylène)malononitrile (0,01 mol, 1 éq.) dans 15 mL de DMF, on ajoute l'amine secondaire (0,01 mol, 1 éq.). Un dégagement gazeux apparaît et la solution est chauffée à 70°C pendant 75 minutes. Le sulfure de sodium nonahydraté est ajouté (0,01 mol, 1 éq.) et la solution est chauffée à 70°C pendant deux heures. Le bromoacétate d'éthyle (0,02 mol, 2 éq.) est ensuite ajouté goutte à goutte et la solution est chauffée à 70°C pendant deux heures. Le carbonate de potassium (0,01 mol, 1 éq.) est ajouté et la réaction est agitée pendant 45 minutes supplémentaires. Le mélange réactionnel est décomposé sur 100 mL d'eau et de glace. Le précipité blanc est filtré sur büchner, rincé deux fois à l'eau et séché. Le solide est ensuite recristallisé dans l'éthanol absolu.

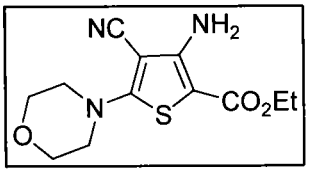
♦ **3-Amino-4-cyano-5-(4-morpholinyl)-2-thiophènecarboxylate d'éthyle (53)**

Rendement : Méthode A : 28%.

Méthode B : 43%

Aspect : cristaux incolores

Point de fusion : 133°C



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,20 (t, 3H, CH_3, J=7,5 Hz) ; 3.54 (m, 4H, 2×CH_2) ; 3.71 (m, 4H, 2×CH_2) ; 4,12 (qd, 2H, CH_2, J=7,5Hz) ; 5,65 (s, 2H, NH_2)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 14,43 ; 49,55 ; 59,28 ; 65,00 ; 77,92 ; 115,21 ; 135,06 ; 155,31 ; 162,67 ; 166,56.

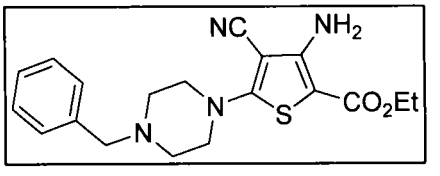
♦ **3-Amino-5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-4-cyano-2-thiophènecarboxylate d'éthyle (54)**

Rendement : Méthode A : 40%.

Méthode B : 50%

Aspect : cristaux incolores

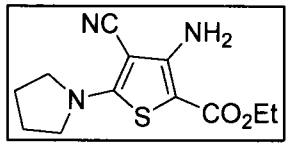
Point de fusion : 112°C



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 1,30 (t, 3H, CH_3, J=7,5 Hz) ; 2.60 (m, 4H, 2×CH_2) ; 3.54 (s, 2H, CH_2) ; 3.63 (t, 3H, CH_2 + CH, J = 5 Hz) ; 3.83 (t, 1H, CH, J = 5 Hz) ; 4,23 (qd, 2H, CH_2, J=7,5Hz) ; 5,81 (s, 2H, NH_2) ; 7.37 (m, 5H, 5×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 14,44 ; 49,79 ; 51,29 ; 59,23 ; 77,74 ; 115,25 ; 127,07 ; 128,41 ; 129,20 ; 137,44 ; 162,67 ; 166,12 ; 169,41 ; 175,33 ; 177,61.

♦ **3-Amino-5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-4-cyano-2-thiophènecarboxylate d'éthyle (55)**



Rendement : Méthode A : 80%.

Méthode B : 77%

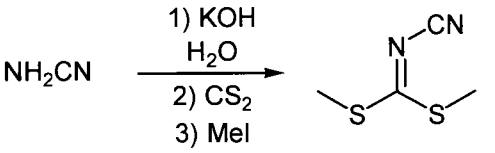
Aspect : cristaux incolores

Point de fusion : 215°C

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 1,27 (t, 3H, CH_3, J=7,5 Hz) ; 2.05 (m, 4H, 2×CH_2) ; 3.59 (m, 4H, 2×CH_2) ; 4.19 (qd, 2H, CH_2, J = 7.5 Hz) ; 6,68 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 14,49 ; 25,19 ; 51,17 ; 59,00 ; 74,99 ; 115,90 ; 162,11 ; 162,72 ; 169.42 ; 170.45

9. Synthèse du diméthyl cyanodithioimidocarbonate



58 Rdt: 71%

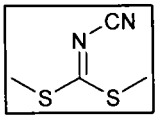
La cyanamide (en solution dans l'eau à 50%) (0,02 mol, 1éq.) est dissoute dans 80 mL d'eau. L'hydroxyde de sodium (0,04 mol, 2éq.) est ajouté et la solution est agitée à 45 minutes à température ambiante. Ensuite le disulfure de carbone (0,02 mol, 1éq.) est ajouté et la solution est chauffée à 40°C. Quand tout le disulfure de carbone est dissous (environ deux heures) et qu'il ne reste plus qu'une seule phase (coloration orange), l'iodure de méthyle est ajouté à 0°C et la réaction est agitée toute la nuit à température ambiante. Le précipité jaune est filtré sur büchner, lavé avec de l'eau (2×50 mL), séché et recristallisé dans l'EtOH.

Rendement : 71%

Aspect : cristaux incolores

Point de fusion : 58°C

Lit[135] : Pf : 57°C



IR (KBr): 2176 (s) cm^{-1}

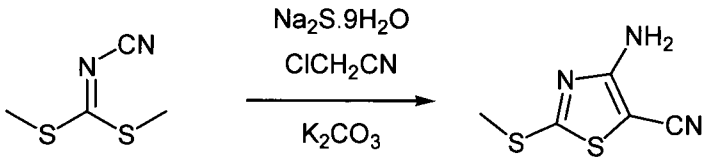
RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2.70 (s, 6H, 2×CH_3).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 15.82, 112.25, 193.77.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 143, 99, 74.

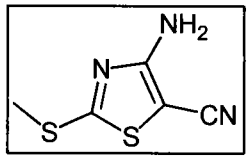
10. Synthèse des 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles

10.1 Synthèse du 4-amino-5-cyano-2-(méthylsulfanyl)-1,3-thiazole



58 **59**

Dans un tricol de 250 mL, équipé d'un ballon d'un réfrigérant, d'un compte bulle et d'un thermomètre, le sulfure de sodium (0,04 mol, 1éq.) est mis en suspension dans le DMF (53 mL). On ajoute le diméthyl cyanodithioimidocarbonate (0,04 mol, 1éq.) dissous dans 13 mL de DMF. La solution est chauffée pendant deux heures à 70°C. Le chloroacétonitrile (Méthode A : 0,04 mol, 1éq. Méthode B : 0,08 mol, 2éq.) est ajouté goutte à goutte à 70°C. La réaction est exothermique et la température monte à 85°C. Le mélange réactionnel est chauffé deux heures supplémentaires à 70°C. Le carbonate de potassium est ajouté (0,04 mol, 1éq.) et la solution est chauffée une heure à 70°C. La solution est ensuite décomposée sur 400 mL d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur büchner, lavé à l'eau (2×50 mL) et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'éthanol.



Rendement : Méthode A : 0,7%

Méthode B : 85% :

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 57-59°C.

Lit[136] : 204-206C.

IR (neat): 3308, 3171, 2192, 1641, 1534 cm^{-1}.

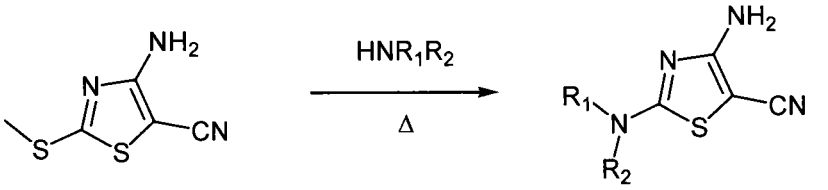
RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,62 (s, 3H, CH_3) ; 7,22 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 15,52 ; 67,16 ; 114,43 ; 165,52 ; 172,25.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 171 [M^+], 156, 138.

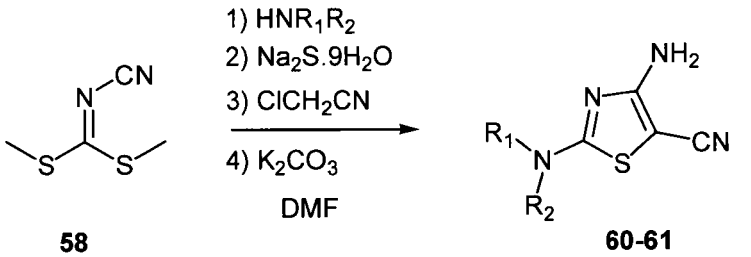
10.2 Synthèse des 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles

Méthode A :



59 **60-61**

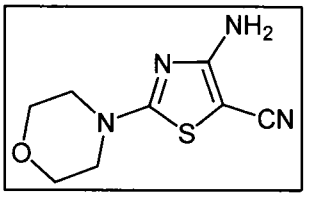
Méthode B :



58 **60-61**

Dans un tricol de 250 mL, équipé d'un ballon d'un réfrigérant, d'un compte bulle et d'un thermomètre, l'amine secondaire (0,01 mol, 1éq.) est ajouté au diméthyl cyanodithioimidocarbonate (0,01 mol, 1éq.) dissous dans 13 mL de DMF. Le mélange réactionnel est chauffé pendant une heure à 70°C. Le sulfure de sodium nonahydraté (0,01 mol, 1éq.) est ajouté et la solution est chauffée 70°C pendant deux heures. Le chloroacétonitrile (0,03 mol, 3éq.) est ajouté à 50°C et la solution est chauffée pendant deux heures supplémentaires à 50°C. Le carbonate de potassium est ajouté (0,01 mol, 1éq.) et la solution est chauffée une heure à 50°C. La solution est ensuite décomposée sur 100 mL d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur büchner, lavé à l'eau (2×20 mL) et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

- **4-Amino-5-cyano-2-(4-morpholinyl)-1,3-thiazole (60)**



Rendement : Méthode A : 90%

Méthode B : 78% :

Aspect : cristaux incolores.

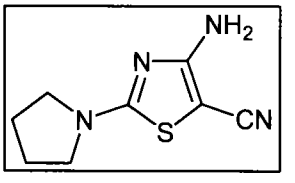
Point de fusion : 236°C.

IR (neat): 3320, 3205, 1641, 1563 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 3,39 (t, 4H, 2×CH_2, J=5,0 Hz) ; 3,65 (t, 4H, 2×CH_2, J=5,0 Hz) ; 6,81 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 47,36 ; 56,92 ; 65,15 ; 116,49 ; 165,06 ; 170,01.

- **4-Amino-5-cyano-2-(1-pyrrolidinyl)-1,3-thiazole (61)**



Rendement : Méthode A : 95%

Méthode B : 76% :

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 299°C.

Lit[136] : Pf : 303-305°C.

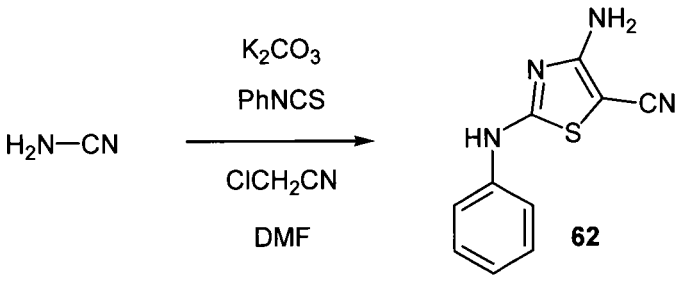
IR (neat): 3323, 3168, 2170 cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,94 (t, 4H, 2×CH_2, J=7,5 Hz) ; 3,33 (t, 4H, 2×CH_2, J=7,5 Hz) ; 6,75 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 25,03 ; 49,10 ; 56,18 ; 116,90 ; 165,47 ; 166,18.

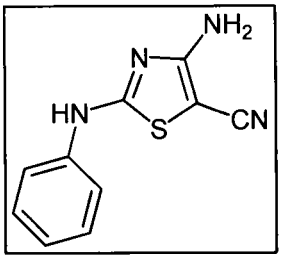
GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) : 194 [M^+], 166 (43), 139 (16), 97 (17), 70 (18), 55 (24).

10.3 Synthèse du 2-anilino-4-amino-5-cyano-1,3-thiazole



62

La cyanamide 99% (0,01 mol, 1 éq.) est dissoute dans 53 mL de DMF sec. Le carbonate de potassium (0,01 mol, 1 éq.) est additionné et le mélange réactionnel est agité pendant deux heures à température ambiante. L'isothiocyanate de phényle est ajouté goutte à goutte et la réaction est chauffée à 60°C pendant une heure. Le chloroacétonitrile (0,01 mol, 1 éq.) est doucement additionné goutte à goutte. La réaction est exothermique et la température augmente jusqu'à 75°C. Le mélange réactionnel est chauffé pendant une heure à cette température. Après refroidissement, la solution est décomposée sur 60 mL d'eau glacée. Le précipité qui apparaît est filtré, lavé avec de l'eau, et séché. Le produit est purifié par recristallisation dans l'éthanol.



Rendement : 92%

Aspect : solide jaune.

Point de fusion : 299°C.

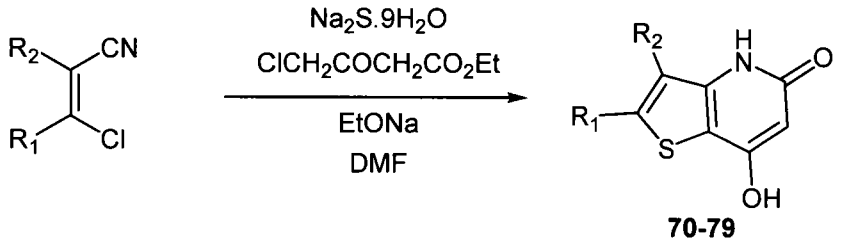
IR (neat): 2171 cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 6,92 (s, 2H, NH_2) ; 7,03 (t, *J*=7,5 Hz, 1H, C*H*) ; 7,32 (t, *J*=7,5 Hz, 2H, 2×C*H*) ; 7,57 (d, *J*=7,5 Hz, 2H, 2×C*H*) ; 10,63 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 56,68 ; 116,28 ; 118,24 ; 124,36 ; 129,46 ; 139,70 ; 164,46 ; 164,52.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) : 216 (100), 119 (31), 77 (19).

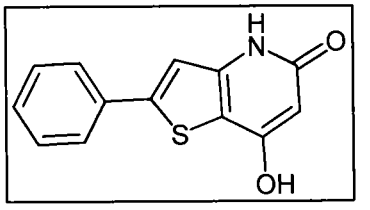
11. Synthèse des 7-hydroxythiéno[3,2-b]pyridin-5(4H)-ones



70-79

Le sulfure de sodium nonahydraté (0,01 mol, 1 éq.) est mis en suspension dans 14 mL de DMF et chauffé pendant 30 minutes à 40°C. Le β-chloroacrylonitrile (0,01 mol, 1 éq.) est dissous dans 4 mL de DMF puis ajouté au mélange réactionnel. La solution est chauffée pendant 90 minutes à 60°C puis le 4-chloroacetoacetate d'éthyle (0,01 mol, 1 éq.) dissous dans 1 mL de DMF est ajouté goutte à goutte. La solution est chauffée à 60°C pendant 90 minutes supplémentaires avant d'additionner une solution d'éthalonate de sodium (0,02 mol, 2 éq.) dans 14 mL d'EtOH absolu. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à 60°C puis refroidi. La solution est décomposée sur 150 mL d'eau glacé puis acidifié jusqu'à pH=1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité qui apparaît est filtré sur büchner rincé deux fois avec 25 mL d'eau puis séché. Le solide obtenu est purifié par recristallisation à chaud : il est mis en suspension dans 25 mL d'éther éthylique et chauffé au reflux pendant 30 minutes. Le solide est filtré et rincé deux fois avec 25 mL d'éther éthylique.

- **7-Hydroxy-2-phénylthiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (70)**



Rendement : 72%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 220-222°C (déc).

IR (KBr) : 2814, 1621, 1516 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 5.61 (s, 1H, CH) ; 7.28 (s, 1H, CH) ; 7.50 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz) ; 7.72 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz) ; 11.52 (s, 1H, NH) ; 11.78 (s, 1H, OH).

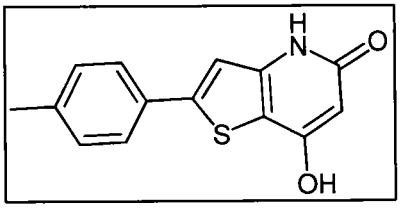
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 95.42 ; 112.90 ; 118.15 ; 125.71 ; 129.08 ; 129.32 ; 132.66 ; 137.95 ; 145.54 ; 161.48 ; 164.04.

Analyse élémentaire : $C_{13}H_9NO_2S$

Calculée : C, 64.18 ; H, 3.73 ; N, 5.76;

Trouvée : C, 64.32 ; H, 3.59 ; N, 5.61.

- **7-Hydroxy-2-(4-méthylphényl)thiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (71)**



Rendement : 74%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 204-206°C (déc).

IR (KBr) : 2916, 1620, 1523 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2.33 (s, 3H, CH_3) ; 5.56 (s, 1H, CH) ; 7.19 (s, 1H, CH) ; 7.26 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz) ; 7.58 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz) ; 11.43 (s, 1H, NH) ; 11.58 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 20.80 ; 93.27 ; 112.48 ; 125.91 ; 129.46 ; 129.90 ; 130.31, 139.46 ; 143.94 ; 149.05 ; 162.99 ; 163.68.

Analyse élémentaire : $C_{14}H_{11}NO_2S$:

Calculée : C, 65.35 ; H, 4.31 ; N, 5.44 ;

Trouvée : C, 65.23 ; H, 4.51 ; N, 5.72.

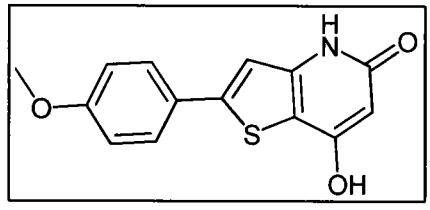
- **7-Hydroxy-2--(4-méthoxyphényl)thiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (72)**

Rendement : 80%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 208-210°C (déc).

IR (KBr) : 2835, 1667, 1538 cm^{-1}.



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 3,79 (s, 3H, CH_3) ; 5,55 (s, 1H, CH) ; 7,01 (d, 2H, 2×CH, *J*=10 Hz) ; 7,12 (s, 1H, CH) ; 7,63 (d, 2H, 2×CH, *J*=10 Hz) ; 11,42 (s, 1H, NH) ; 11,58 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 55,30 ; 94,43 ; 110,44 ; 111,73 ; 114,69 ; 125,14 ; 129,68 ; 143,94 ; 147,24 ; 160,05 ; 162,32 ; 163,71.

Analyse élémentaire : $C_{14}H_{11}NO_3S$:

Calculée : C, 61,52 ; H, 4,06 ; N, 5,12 ;

Trouvée : C, 61,75 ; H, 4,37 ; N, 5,19.

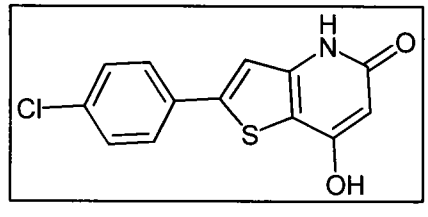
- **7-Hydroxy-2-(4-chlorophényl)thiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (73)**

Rendement : 95%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 218-220°C (déc).

IR (KBr) : 2819, 1672, 1515 cm^{-1}.



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 5.63 (s, 1H, CH) ; 7.27 (s, 1H, CH) ; 7.48 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz) ; 7.70 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz) ; 11.67 (s, 1H, NH) ; 11.71 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 95.53 ; 113.53 ; 127.48 ; 128.70 ; 129.28 ; 131.09 ; 131.56 ; 133.56 ; 144.95 ; 161.51 ; 163.98.

Analyse élémentaire : $C_{13}H_8ClNO_2S$:

Calculée : C, 56.22 ; H, 2.90 ; N, 5.04 ;

Trouvée : C, 56.03 ; H, 3.08 ; N, 5.29.

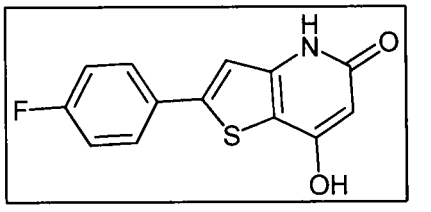
♦ **7-Hydroxy-2-(4-fluorophényl)thiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (74)**

Rendement : 88%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 212-214°C (déc).

IR (KBr) : 2892, 1671, 1524 cm^{-1}.



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 5.99 (s, 1H, CH) ; 7.30 (m, 2H, 2×CH) ; 7.77 (d, 2H, 2×CH) ; 9.20 (s, 1H, NH) ; 12.34 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 93.58 ; 113.40 ; 116.20 ; 116.55 ; 128.42 ; 128.90 ; 143.80 ; 147.34 ; 160.70 ; 163.04 ; 163.65.

Analyse élémentaire : $C_{13}H_8FNO_2S$:

Calculée : C, 59.76 ; H, 3.09 ; N, 5.36 ;

Trouvée : C, 59.64 ; H, 3.26 ; N, 5.56.

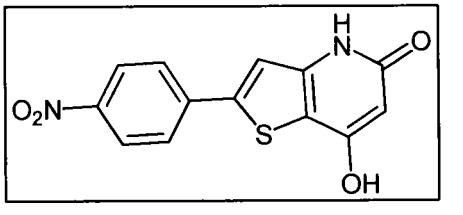
♦ **7-Hydroxy-2-(4-nitrophényl)thiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (75)**

Rendement : 98%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 230-232°C (déc).

IR (KBr) : 3559, 1731, 1519 cm^{-1}.



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5.96 (s, 1H, CH) ; 7,57 (s, 1H, CH) ; 7,94 (d, 2H, 2*CH, *J*=7,5 Hz) ; 8,25 (d, 2H, 2*CH, *J*=7,5 Hz) ; 11,50 (s, 1H, NH) ; 11,60 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 96,15 ; 113,08 ; 115,68 ; 126,46 ; 127,11 ; 138,79 ; 143,37 ; 143,53 ; 146,98 ; 161,78 ; 165,23.

Analyse élémentaire : $C_{13}H_8N_2O_4S$:

Calculée : C, 54,16 ; H, 2,80 ; N, 9,72 ;

Trouvée : C, 54,46 ; H, 2,67 ; N, 9,56.

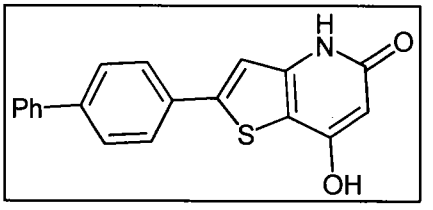
- **2-[1,1'-Biphenyl]-4-yl-7-Hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (76)**

Rendement : 80%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 206-208°C (déc).

IR (KBr) : 3027, 1664, 1521cm^{-1}.



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 5,72 (s, 1H, CH) ; 7,53 (s, 1H, CH) ; 7,40 (d, 2H, 2*CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,48 (m, 3H, 3*CH) ; 7,72 (d, 2H, 2*CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,78 (m, 3H, 3*CH) ; 11,72 (s, 2H, NH + OH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 113,25 ; 126,86 ; 127,49 ; 127,94 ; 128,07 ; 128,19 ; 128,56 ; 128,99 ; 129,57 ; 131,09 ; 138,89 ; 141,22 ; 142,30 ; 162,64 ; 167,03.

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{13}NO_2S$:

Calculée : C, 71,45 ; H, 4,10 ; N, 4,39 ;

Trouvée : C, 71,26 ; H, 4,45 ; N, 4,52.

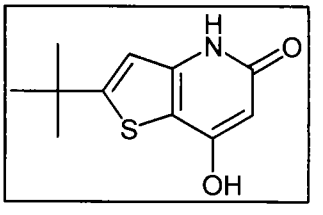
- **2-Tertiobutyl-7-hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (77)**

Rendement : 70%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 210-212°C (déc).

IR (KBr) : 2962, 1639, 1507 cm^{-1}.



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 1,33 (s, 3H, CH_3) ; 5,55 (s, 1H, CH) ; 6,71 (s, 1H, CH) ; 11,44 (s, 2H, NH + OH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): 32,09 ; 35,15 ; 95,06 ; 108,95 ; 112,55 ; 143,43 ; 161,70 ; 162,16 ; 164,74.

Analyse élémentaire : $C_{11}H_{13}NO_2S$:

Calculée : C, 59,17 ; H, 5,87 ; N, 6,27 ;

Trouvée : C, 59,05 ; H, 5,80 ; N, 6,07.

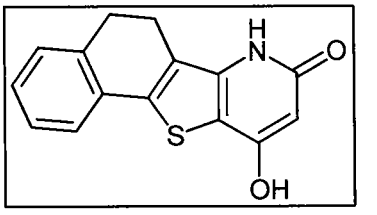
- **10-Hydroxy-5,6-dihydronaphtho[2',1':4,5]thiéno[3,2-*b*]pyridin-8(7*H*)-one (78)**

Rendement : 76%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 228-230°C (déc).

IR (KBr) : 2934, 1631, 1516 cm^{-1}.



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,93 ; (m, 4H, 2*CH_2) ; 5.65 (s, 1H, CH) ; 7,29 (m, 3H, 3*CH) ; 7,45 (m, 1H, CH) ; 11,60 (s, 2H, NH + OH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 20,51 ; 27,48 ; 95,38 ; 109,58 ; 123,10 ; 125,96 ; 127,16 ; 128,24 ; 128,42 ; 130,01 ; 135,27 ; 138,31 ; 142,03 ; 161,69 ; 164,62.

Analyse élémentaire : $C_{15}H_{11}NO_2S$:

Calculée : C, 66,89 ; H, 4,12 ; N, 5,20 ;

Trouvée : C, 66,63 ; H, 4,36 ; N, 5,35.

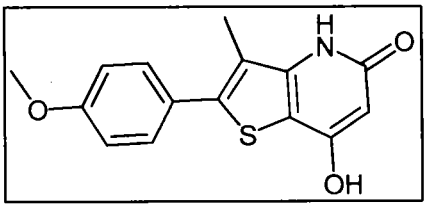
- **7-Hydroxy-3-méthyl-2-phenylthiéno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (79)**

Rendement : 2%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 220-222°C (déc).

IR (KBr) : 3062, 1660, 1520 cm^{-1}.



RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): 2,27 (s, 3H, CH_3) ; 5,64 (s, 1H, CH) ; 7,45 (m, 5H, 5*CH) ; 11,45 (s, 2H, NH + OH).

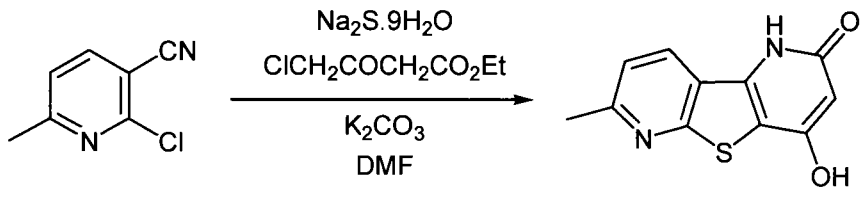
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 11,97 ; 95,42 ; 109,55 ; 122,64 ; 128,42 ; 128,83 ; 128,93 ; 133,36 ; 140,19 ; 143,80 ; 161,23 ; 164,76.

Analyse élémentaire : $C_{14}H_{11}NO_2S$:

Calculée : C, 65,35 ; H, 4,31 ; N, 5,44 ;

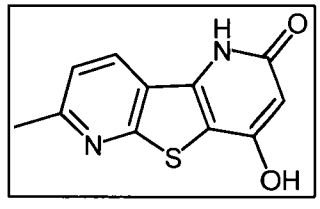
Trouvée : C, 65,16 ; H, 4,67 ; N, 5,72.

12. Synthèse de la 4-hydroxy-7-méthyl-pyridino[2,3-*d*]thieno[3,2-*b*]pyridin-2(1*H*)-one



86

Le sulfure de sodium nonahydraté (0,01 mol, 1 éq.) est mis en suspension dans 14 mL de DMF et chauffé pendant 30 minutes à 40°C. Le 2-chloro-6-méthylnicotinonitrile (0,01 mol, 1 éq.) est dissous dans 4 mL de DMF puis ajouté au mélange réactionnel. La solution est chauffée pendant 90 minutes à 60°C puis le 4-chloroacetoacetate d'éthyle (0,01 mol, 1 éq.) dissous dans 1 mL de DMF est jouté goutte à goutte. La solution est chauffée à 60°C pendant 90 minutes supplémentaires avant d'additionner le carbonate de potassium (0,02 mol, 2 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à 60°C puis refroidie. La solution est décomposée sur 150 mL d'eau glacé puis acidifiée jusqu'à pH=1 avec de l'acide phosphorique à 85%. Le précipité qui apparaît est filtré sur büchner rincé deux fois avec 25 mL d'eau puis séché. Le solide obtenu est purifié par recristallisation à chaud : il est mis en suspension dans 25 mL d'éther éthylique et chauffé au reflux pendant 30 minutes. Le solide est filtré et rincé deux fois avec 25 mL d'éther éthylique.



Rendement : 80%

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 214-216°C (déc).

IR (KBr) : 3247, 1639, 1543 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): 2,49 (s, 3H, CH_3) ; 5,87 (s, 1H, CH) ; 7,40 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 8,56 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 11,70 (s, 2H, NH + OH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 24,16 ; 97,39 ; 107,92 ; 120,16 ; 121,31 ; 130,46 ; 136,19 ; 158,62 ; 159,43 ; 162,01 ; 164,29.

Analyse élémentaire : $C_{11}H_8N_2O_2S$:

Calculée : C, 56,88 ; H, 3,47 ; N, 12,06 ;

Trouvée : C, 56,76 ; H, 3,12 ; N, 12,30.

13. Synthèse du bromonitrométhane

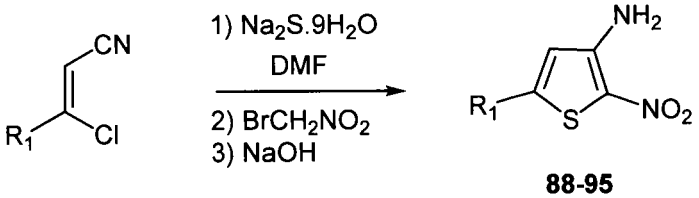
Dans un ballon de 2000 mL, muni d'une ampoule à brome, la solution de de soude (0,6 mol, 1 éq.) dans 810 mL d'eau et 0,6 mol de nitrométhane distillé sont refroidis dans un bain de glace sous agitation, à 0°C, 30 ml (1éq) de dibrome sont additionnés en 5 à 7 secondes pour éviter d'obtenir des mélanges de di et tribromonitromethane. Après 30 minutes, le pH est ajusté à 3 avec l'acide chlorhydrique (2M) puis le mélange est extrait trois fois au dichlorométhane et les phases organiques sont séchées sur du sulfate de sodium et évaporées. Leproduit est assez pur pour être utilisé brut pour les réactions suivantes. Une distillation est évitée à cause de la toxicité du bromonitrométhane.

Rendement : 61%.

Aspect : huile jaune.

RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 5, 72 (s, 2H, CH_2)

14. Synthèse des 3-amino-2-nitro thiophènes substitués

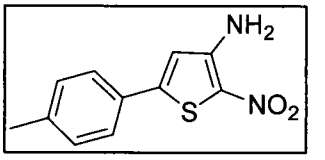


88-95

Mode Opératoire Général :

Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 50 mmol (1 éq.) de sulfure de sodium nonahydraté sont mis en suspension dans 98 mL de DMF. Le mélange est chauffé à 40°C environ sous agitation pendant 30 minutes. 50 mmol (1 éq.) de 3-chloro-3-arylpropénonirile sont ajoutés en une seule fois. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 90 minutes à 55°C. 50 Mmol (1 éq.) de bromonitrométhane sont additionnés goutte à goutte à température ambiante. Après 90 min d'agitation à 55°C, 50 mmol (1 éq.) de soude dissous dans 10 mL d'eau sont ajoutés au le mélange réactionnel. Après 30 minutes d'agitation à 55°C, le mélange est décomposé après refroidissement sur 500 mL d'eau glacée. Le précipité qui se forme est isolé par filtration sous vide, rincé 2 fois avec 50 mL d'eau. Le solide est séché à température ambiante jusqu'à masse constante. Le produit est ensuite recristallisé ou purifié par chromatographie.

3-Amino-5-(4-méthylphényl)-2-nitrothiophène (88)



Rendement : 60%.

Aspect : solide brun

Point de fusion : 224-227 °C (EtOH)

IR (KBr): 3437, 3307, 1554 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 2,29 (s, 3H, CH_3) ; 6,98 (s, 1H, CH) ; 7,22 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 7,61 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 8,20 (s, 2H, NH_2),

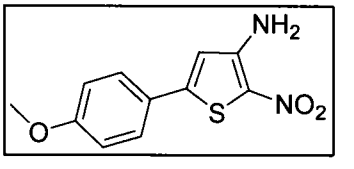
RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 20,91 ; 114,29 ; 125,90 ; 128,68 ; 129,94 ; 140,76 ; 149,89 ; 152,10 ; 155,56.

Analyse élémentaire: $C_{11}H_{10}N_2O_2S$

Calculée : C, 56,39 ; H, 4,30 ; N, 11,96 ;

Trouvée : C, 56,55 ; H, 4,51 ; N, 11,72.

- **3-Amino-5-(4-méthoxyphényl)-2-nitrothiophène (89)**



Rendement : 62%

Aspect : solide jaune

Point de fusion : 213-215°C (EtOH).

IR (KBr): 3430, 3307, 1552 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 3,83 (s, 3H, CH_3O) ; 6,92 (s, 1H, CH) ; 7,05 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 7,67 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 8,18 (s, 2H, NH_2).

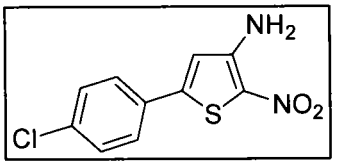
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 55,44 ; 113,37 ; 114,78 ; 119,58 ; 123,90 ; 127,68 ; 149,97 ; 152,33 ; 161,23.

Analyse élémentaire: $C_{11}H_{10}N_2O_3S$

Calculée : C, 52.79 ; H, 4,03 ; N, 11,19 ;

Trouvée : C, 52.68 ; H, 4,17 ; N, 11,03.

♦ **3-Amino-5-(4-chlorophenyl)-2-nitrothiophène (90)**



Rendement : 71%.

Aspect : solide jaune

Point de fusion : 269-270 °C (EtOH).

IR (KBr) : 3433, 3284, 1561 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 7,04 (s, 1H, CH) ; 7,57 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 7,73 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 8,22 (s, 2H, NH_2).

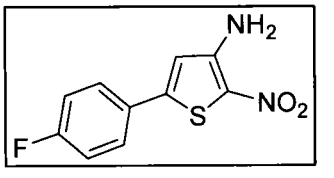
RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 115,63 ; 120,34 ; 127,80 ; 129,41 ; 130,30 ; 135,21 ; 148,00 ; 151,82.

Analyse élémentaire: $C_{10}H_7ClN_2O_2S$

Calculée : C, 47,16 ; H, 2,77 ; N, 11,00,

Trouvée : C, 47,23 ; H, 2,61 ; N, 10,82.

♦ **3-Amino-5-(4-fluorophényl)-2-nitrothiophène (91)**



Rendement : 80%

Aspect : solide vert.

Point de fusion : 230-232 °C (recristallisation à chaud EtOH).

IR (KBr) : 3442, 3304, 1525 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 6,97 (s, 1H, CH) ; 7,32 (m, 2H, 2×CH) ; 7,75 (m, 2H, 2×CH) ; 8,18 (s, 2H, NH_2).

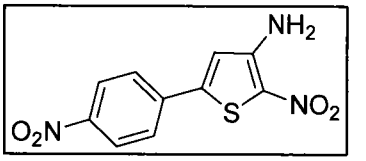
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 115,13 ; 116,25 ; 120,17 ; 128,41 ; 148,39 ; 151,92 ; 161,30 ; 165,26.

Analyse élémentaire: $C_{10}H_7FN_2O_2S$

Calculée : C, 50,41 ; H, 2,96 ; N, 11,76,

Trouvée : C, 50,16 ; H, 2,77 ; N, 11,96.

- **3-Amino-5-(4-nitrophényl)-2-nitrothiophène (92)**



Rendement : 70%.

Aspect : solide brun

Point de fusion : 244-246 °C (EtOH).

IR (KBr) : 3458, 3308, 1511 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 7.19 (s, 1H, CH) ; 7.96 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 8.26 (s, 2H, NH_2) ; 8.28 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz).

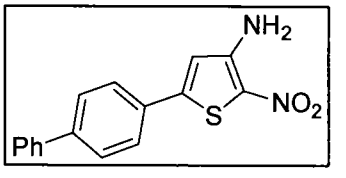
RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 117.80 ; 121.39 ; 124.44 ; 127.24 ; 137.33 ; 146.05 ; 148.01 ; 151.84.

Analyse élémentaire: $C_{10}H_7N_3O_4S$

Calculée : C, 45,28; H, 2,66 ; N, 15,84,

Trouvée : C, 45,13 ; H, 2,79 ; N, 15,72.

- **3-Amino-5-[1,1'-biphényl]-4-yl-2-nitrothiophène (93)**



Rendement : 62%

Aspect : solide brun.

Point de fusion : 126-128°C (chromatographie cyclohexane : acétate d'éthyl (8 :2)).

IR (KBr) : 3420, 3305, 1560 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 7,06 (s, 1H, CH) ; 7,50 (m, 4H, 4×CH) ; 7,75 (m, 5H, 5×CH) ; 8,22 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 114,95 ; 120,23 ; 126,59 ; 127,25 ; 127,49 ; 128,12 ; 129,04 ; 130,39 ; 138,80 ; 142,10 ; 149,13 ; 151,59.

Analyse élémentaire: $C_{16}H_{12}N_2O_2S$

Calculée : C, 64,85; H, 4,08 ; N, 9,45,

Trouvée : C, 65,01 ; H, 4,27 ; N, 9,22.

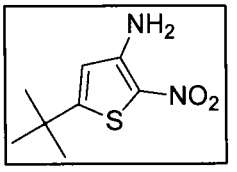
- **3-Amino-5-tertiobutyl-2-nitrothiophène (94)**

Rendement : 70%.

Aspect : solide jaune

Point de fusion : 132-134°C (cyclohexane/EtOH).

IR (KBr) : 3431, 3312, 1557 cm^{-1}.



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,25 (s, 9H, 3×CH_3) ; 6,46 (s, 1H, CH) ; 8,02 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 30,60 ; 35,00 ; 114,66 ; 115,95 ; 151,63 ; 165,40.

Analyse élémentaire: $C_8H_{12}N_2O_2S$

Calculée : C, 47,98; H, 6,04 ; N, 13,99,

Trouvée : C, 47,84 ; H, 6,14 ; N, 14,18.

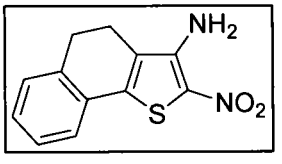
- **3-Amino-2-nitro-4,5-dihydronaphtho[1,2-b]thiophène (95)**

Rendement : 80%

Aspect : solide jaune

Point de fusion : 217-218°C (EtOH).

IR (KBr) : 3432, 3307, 1545 cm^{-1}.



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 2,71 (t, 2H, CH_2, J=7,5 Hz) ; 2,97 (t, 2H, CH_2, J=7,5 Hz) ; 7,34 (m, 3H, 3×CH) ; 7,43 (d, H, CH, J=7,5 Hz) ; 8,18 (s, 2H, NH_2).

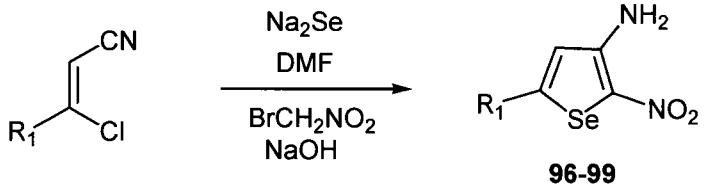
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 20,14 ; 26,85 ; 119,86 ; 124,06 ; 126,43 ; 127,31 ; 128,01 ; 128,44 ; 130,32 ; 136,59 ; 142,04 ; 150,10.

Analyse élémentaire: $C_{12}H_{10}N_2O_2S$

Calculée : C, 58,52; H, 4,09 ; N, 11,37,

Trouvée : C, 58,23 ; H, 4,22 ; N, 11,41.

15. Synthèse des 3-amino-2-nitro-sélénophènes substitués.

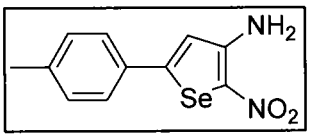


96-99

Mode opératoire général :

Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 10 mmol (1 éq.) de séléniure de sodium frais sont mis en suspension dans 10 mL de DMF. Le 3-chloro-3-arylacrylonirile (10 mmol, 1 éq.) est dissous dans 4 mL de DMF et ajouté en une seule fois. Le mélange réactionnel est alors agité pendant deux heures à 60°C. Le bromonitrométhane (10 mmol, 1 éq.) est additionné goutte à goutte 0°C. Après deux heures d'agitation à 60°C, l'éthalonate de sodium (10 mmol, 1 éq.) fraîchement préparé est ajouté en une seule fois dans le mélange réactionnel. Après une heure d'agitation à 60°C, le mélange est décomposé après refroidissement sur 60 mL d'eau glacée. Le précipité qui se forme est isolé par filtration sous vide, rincé 2 fois avec 10 mL d'eau. Le solide est séché et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

- **3-Amino-2-nitro-5-(4-méthyl)phénylsélénophène (96)**



Rendement : 76%

Aspect : solide vert

Point de fusion : 246-248°C.

IR (neat) : 3427, 3305, 1606, 1308 cm^{-1}.

RMN ^{1}H : δ 2,33 (s, 3H, CH_3), 7,23 (s, 1H, CH), 7,22 (d, 2H, , 2×CH, *J*=7,5 Hz), 7,44 (d, 2H, , 2×CH, *J*=7,5 Hz), 8,44 (s, 2H, NH_2).

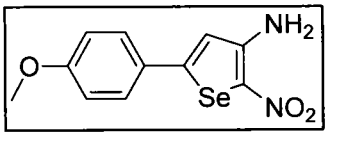
RMN ^{13}C : δ 20.89 ; 117.88 ; 118.28 ; 126.19 ; 129.27 ; 129.52 ; 140.87 ; 154.36 ; 154.79.

Analyse élémentaire : $C_{11}H_{10}N_2O_2Se$

Calculée : C, 46,99 ; H, 3,58 ; N, 9,96 ;

Trouvée : C, 46,89 ; H, 3,39 ; N, 10,01.

- **3-Amino-5-(4-méthylphényl)-2-cyanosélénophène (97)**



Rendement : 66%

Aspect : solide jaune

Point de fusion : 228-230°C

IR (KBr): 3441, 3325, 1597 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 3.78 (s, 3H, C*H*$_3$) ; 7.04 (d, 2H, *J*=7.5 Hz, 2×C*H*) ; 7.17 (s, 1H, C*H*) ; 7.58 (d, 2H, *J*=7.5 Hz, 2×C*H*) ; 8.38 (s, 2H, N*H*$_2$).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 55.44, 103.55, 114.34, 114.59, 117.21, 127.97, 129.76, 154.62, 161.31.

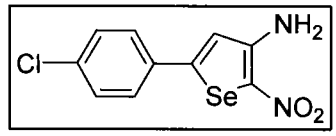
Analyse élémentaire : $C_{11}H_{10}N_2O_3Se$

Calculée : C, 44.46 ; H, 3,39 ; N, 9.43.

Trouvée : C, 44.32 5 ; H, 3.27 ; N, 9,55.

- **3-Amino-5-(4-chlorophényl)-2-nitrosélénophène (98)**

Préparé à partir du composé **29.**



Rendement : 57%

Aspect : solide vert

Point de fusion : 274-276°C

IR (KBr): 3420, 3280, 3160, 1624 cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 7,29 (s, 1H, CH) ; 7,52 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 7,65 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 8,41 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 97,63 ; 119,37 ; 128,05 ; 129,56 ; 130,32 ; 135,22 ; 152,81 ; 154,00.

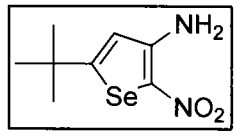
Analyse élémentaire: $C_{12}H_7ClN_2O_2Se$

Calculée : C, 39.82 ; H, 2.34 ; N, 9.29,

Trouvée : C, 39.73 ; H, 2.22 ; N, 9.41,

- **3-Amino-5-*t*-butyl-2-nitrosélénophène (99)**

Préparé à partir du composé **33.**



Rendement : 62%

Aspect : solide orange

Point de fusion : 136-138°C

IR (KBr): 3415, 3302, 2965, 1617 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.23 (s, 9H, 3×CH_3) ; 6,74 (s, 1H, CH) ; 8,28 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) :δ 31,40 ; 36,78 ; 117,60 ; 118,23 ; 153,90 ; 172,07.

Analyse élémentaire: $C_8H_{12}N_2O_2Se$

Calculée : C, 38,88 ; H, 4,89 ; N, 11,33.

Trouvée : C, 38,95 ; H, 4,71 ; N, 11,47.

16. Synthèse des 3-amino-2-sélénophènecarboxylates d'éthyle substitués.

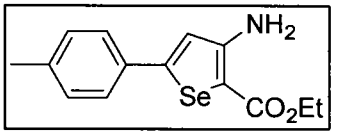


Mode opératoire général :

Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 10 mmol (1 éq.) de séléniure de sodium frais sont mis en suspension dans 10 mL de DMF. Le 3-chloro-3-arylacrylonirile (10 mmol, 1 éq.) est dissous dans 4 mL de DMF et ajouté en une seule fois. Le mélange réactionnel est alors agité pendant deux heures à 60°C. Le bromoacétate d'éthyle (10 mmol, 1 éq.) est additionné goutte à goutte à 60°C. Après deux heures d'agitation à 60°C, l'éthalonate de sodium (10 mmol, 1 éq.) fraîchement préparé est ajouté en une seule fois dans le mélange réactionnel. Après une heure d'agitation à 60°C, le mélange est décomposé après refroidissement sur 60 mL d'eau glacée. Le précipité qui se forme est isolé par filtration sous vide, rincé 2 fois avec 50 mL d'eau. Le solide est séché et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

- **3-Amino-5-(4-méthylphényl)-2-sélènophènecarboxylate d'éthyle (100)**

Préparé à partir du composé **27.**



Rendement : 80%

Aspect : solide brun

Point de fusion : 110-112°C.

IR (KBr) : 3472 ; 3438 ; 3362 ; 3335 ; 1654 ; 1602 cm^{-1}.

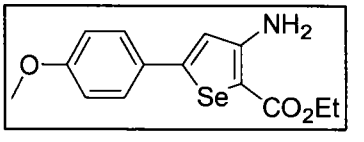
RMN ^{1}H : δ 1,23 (t, 3H, CH_3, *J*=7,5 Hz) ; 2,33 (s, 3H, CH_3) ; 4,15 (d, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 6,71 (s, 2H, NH_2) ; 7,21 (s, 1H, CH) ; 7,23 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,44 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz)

RMN ^{13}C : δ 14,47 ; 20,76 ; 59,35 ; 95,53 ; 119,49 ; 125,76 ; 129,73 ; 131,91 ; 138,96 ; 152,22 ; 157,20 ; 164,67.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 309 [M^+], 263, 237, 115.

- **3-Amino-5-(4-métoxylphényl)-2-sélènophènecarboxylate d'éthyle (101)**

Préparé à partir du composé **28.**



Rendement : 83%

Aspect : solide vert

Point de fusion : 134-136°C

IR (KBr): 3441, 3325, 1597 cm^{-1}.

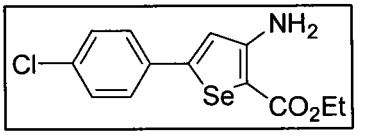
RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, 3H, CH_3, *J*=7.5 Hz) ; 3.78 (s, 3H, CH_3) ; 4.15 (d, 2H, CH_2, *J*=7.5 Hz) ; 6.69 (s, 2H, NH2) ; 6.97 (d, 2H, CH, *J*=10 Hz) ; 7.14 (s, 1H, CH) ; 7.50 (d, 2H, *J*=10 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 14.48 ; 55.30 ; 59.35 ; 94.99 ; 114.55 ; 118.71 ; 127.25 ; 129.02 ; 152.11 ; 157.33 ; 160.09 ; 164.67.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 325 [M^+], 279, 253.

- **3-Amino-5-(4-chlorophényl)-2-sélènophènecarboxylate d'éthyle (102)**

Préparé à partir du composé **29.**



Rendement : 80%

Aspect : solide brun

Point de fusion : 136-138°C

IR (KBr): 3473, 3363, 3438, 3335, 1654, 1602 cm^{-1}.

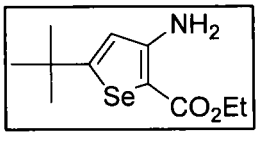
RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,35 (t, 3H, CH_3, J=7,5 Hz) ; 4,28 (d, 2H, CH_2, J=7,5 Hz) ; 5,62 (s, 2H, NH_2) ; 7,01 (s, 1H, CH) ; 7,33 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 7,46 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 14,43 ; 59,47 ; 96,57 ; 120,77 ; 127,48 ; 129,14 ; 133,40 ; 133,52 ; 149,48 ; 154,38 ; 164,60.

GC/MS (EI, 70 eV): m/z = 329 [M^+], 283, 257.

- **3-Amino-5-*t*-butyl-2-sélènophènecarboxylate d'éthyle (103)**

Préparé à partir du composé **33.**



Rendement : 70%

Aspect : solide orange

Point de fusion : 122-124°C

IR (KBr): 3414, 3334, 3226, 2958, 2185, 1570cm^{-1}

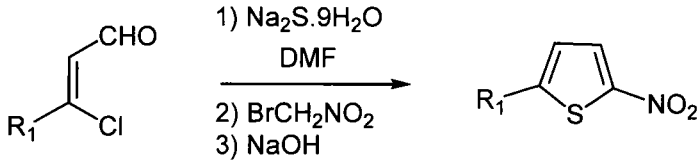
RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.19 (t, 3H, CH_3, J=7.5 Hz), 1.35 (s, 9H, CH_3), 4.10 (d, 2H, CH_2, J=7.5 Hz), 6.57 (s, 2H, NH_2), 6.70 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) :δ 14.47 ; 31.77 ; 36.18 ; 59.04 ; 94.00 ; 119.39 ; 156.59 ; 164.81 ; 168.84.

GC/MS (EI, 70 eV): m/z = 275 [M^+], 260, 209, 107.

17. Synthèse des 2-aryl-5-nitrothiophènes.

Mode opératoire général :

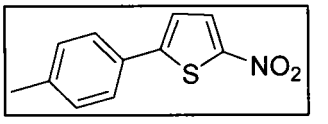


104-111

Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 50 mmol (1 éq.) de sulfure de sodium nonahydraté sont mis en suspension dans 98 mL de DMF. Le mélange est chauffé à 40°C environ sous agitation pendant 30 minutes. 50 Mmol (1 éq.) de 3-chloro-3-arylpropénonirile sont ajoutés en une seule fois. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 90 minutes à 55°C. 50 Mmol (1 éq.) de bromonitrométhane sont additionnés goutte à goutte à température ambiante. Après 90 min d'agitation à 50°C, 0,06 mol (1 éq.) de soude dissous dans 10 mL d'eau sont ajoutés au le mélange réactionnel. Après 30 minutes d'agitation à 55°C, le mélange est décomposé après refroidissement sur 500 mL d'eau glacée. Le précipité qui se forme est isolé par filtration sous vide, rincé 2 fois avec 50 mL d'eau. Le solide est séché à température ambiante jusqu'à masse constante. Le produit est ensuite recristallisé.

- **2-(4-Méthylphényl)-5-nitrothiophène (104)**

Préparé à partir du composé **2.**



Rendement : 83%.

Aspect : solide brun

Point de fusion : 86-87 °C (diisopropyl éther)

IR (KBr): 1510 (NO_2), 1333 (NO_2) cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 2,34 (s, 3H, CH_3) ; 7,30 (d, 2H, 2×CH, J= 8,0 Hz) ; 7,61 (d, J= 4,4 Hz, 1H) ; 7,71 (d, 2H, 2×CH, J= 8,0 Hz) ; 8,13 (d, 1H, CH, J= 4,4 Hz).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 20,85 ; 123,38 ; 126,12 ; 128,71 ; 130,02 ; 131,37 ; 140,36 ; 151,85.

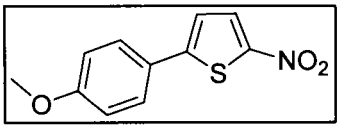
Analyse élémentaire: $C_{11}H_9NO_2S$

Calculée : C, 60.26 ; H, 4.14 ; N, 6.39.

Trouvée : C, 60,30 ; H, 4,19 ; N, 6,32.

- **2-(4-Méthoxyphényl)-5-nitrothiophène (105)**

Préparé à partir du composé **3.**



Rendement : 74%

Aspect : solide orange.

Point de fusion : 129-131°C (cyclohexane).

Lit[39] : Pf : 135°C

IR (KBr): 1536 (NO_2), 1337 (NO_2) cm^{-1}.

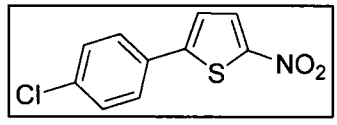
RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 3,83 (s, 3H, CH_3) ; 7,06 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 7,57 (d, 1H, CH, J=5,0 Hz) ; 7,79 (d, 2H, 2×CH, J=7,5 Hz) ; 8,14 (d, H, CH, J=5,0 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 55,19; 114,86; 122,66; 123,71; 127,47; 130,44; 148,05; 152,04; 160,95.

- **2-(4-Chlorophényl)-5-nitrothiophène (106)**

Préparé à partir du composé **4.**

Rendement : 71%.



Aspect : solide brun.

Point de fusion : 121-124 °C (EtOH).

IR (KBr) : 1534 (NO_2), 1333 (NO_2) cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 7,58 (d, 2H, 2×CH, J= 10,0 Hz) ; 7,72 (d, H, CH, J= 5,0 Hz) ; 7,88 (d, 2H, 2×CH, J= 10,0 Hz) ; 8,13 (d, H, CH, J= 5,0 Hz).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 124,56 ; 127,79 ; 129,44 ; 131,27 ; 134,86 ; 149,57 ; 149,83.

Analyse élémentaire: $C_{10}H_6ClNO_2S$

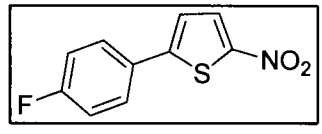
Calculée : C, 50,11 ; H, 2,52 ; N, 5,84.

Trouvée : C, 5,20 ; H, 2,60 ; N, 5,80.

- **2-(4-Fluorophényl)-5-nitrothiophène (107)**

Préparé à partir du composé **5.**

Rendement : 62%



Aspect : solide vert.

Point de fusion : 124-126 °C (EtOH).

Lit[86] : Pf : 129-130°C

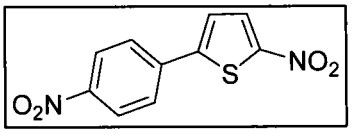
IR (KBr) : 1536 (NO_2), 1334 (NO_2) cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 7,33 (m, 2H, 2×CH) ; 7,63 (d, 1H, CH, J=4,3 Hz) ; 7,87 (m, 2H, 2×CH) ; 8,14 (d, H, CH, J=4,3 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 116,5 ; 116,8 ; 124,1 ; 128,4 ; 128,6 ; 131,3 ; 150,2 ; 161,1.

- **2-(4-Nitrophényl)-5-nitrothiophène (108)**

Préparé à partir du composé **6.**



Rendement : 75%.

Aspect : solide brun

Point de fusion : 166-170 °C (EtOH).

Lit[17] : Pf : 179°C (EtOH / H_2O)

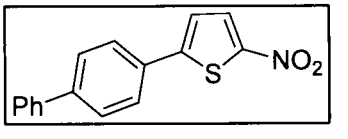
IR (KBr) : 1516 (NO_2), 1345 (NO_2) cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 7,87 (m, 1H, CH) ; 8,09 (d, 2H, 2×CH, J= 8,75 Hz) ; 8,21 (m, 1H, CH) ; 8,13 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 124,41 ; 126,51 ; 127,24 ; 130,27 ; 131,02 ; 137,35 ; 147,81 ; 151,17.

- **2-[1,1'-Biphényl]-4yl-5-nitrothiophène (109)**

Préparé à partir du composé **7.**



Rendement : 62%

Aspect : solide brun.

Point de fusion : 166-169 °C (EtOH).

IR (KBr) : 1485 (NO_2), 1300 (NO_2) cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,37-7,82 (m, 11H, 11×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 124,7 ; 125,1 ; 125,4 ; 127,5 ; 128,1 ; 128,3 ; 131,1 ; 132,1 ; 138,3 ; 148,7 ; 148,8 ; 152,2.

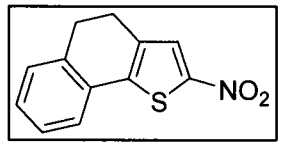
Analyse élémentaire: $C_{11}H_{16}NO_2S$

Calculée : C, 68,31; H, 3,94 ; N, 4,98,

Trouvée : C, 68,38 ; H, 4,01 ; N, 4,95.

- **2-Nitro-4,5-dihydronaphtho[1,2-*b*]thiophène (110)**

Préparé à partir du composé **9.**



Rendement : 85%.

Aspect : solide brun.

Point de fusion : 114-116 °C (EtOH).

IR (KBr) : 1531 (NO_2), 1326 (NO_2) cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,85 (m, 2H, CH_2); 2,95 (m, 2H, CH_2); 7,35 (m, 3H, 3×CH) ; 7,55 (d, 2H, 2×CH, J= 7,5 Hz) ; 8,09 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,78 ; 27,43 ; 123,99 ; 127,52 ; 128,49 ; 128,64 ; 130,03 ; 130,63 ; 136,20 ; 137,50 ; 143,91 ; 147,95.

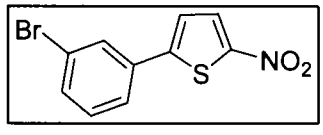
Analyse élémentaire: $C_{12}H_9NO_2S$

Calculée : C, 62,32; H, 3,92 ; N, 6,06,

Trouvée : C, 62,40 ; H, 3,99 ; N, 6,10.

- **2-(3'-bromophényl)-5-nitrothiophène (111)**

Préparé à partir du composé **13.**



Rendement : 71%

Aspect : solide orange.

Point de fusion : mp 76-79 °C (EtOH).

IR (KBr) : 1534 (NO_2), 1470 (NO_2) cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 7,44 (m, 1H, CH) ; 7,66 (m, 1H, CH) ; 7,75 (d, 1H, CH, *J*= 5,0 Hz) ; 7,80 (m, 1H, CH) ; 8,06 (m, 1H, CH) ; 8.13 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6) : δ 122,72 ; 122,74 ; 125,08 ; 125,34 ; 128,57 ; 131,08 ; 131,48 ; 132,81 ; 133,65 ; 150,06.

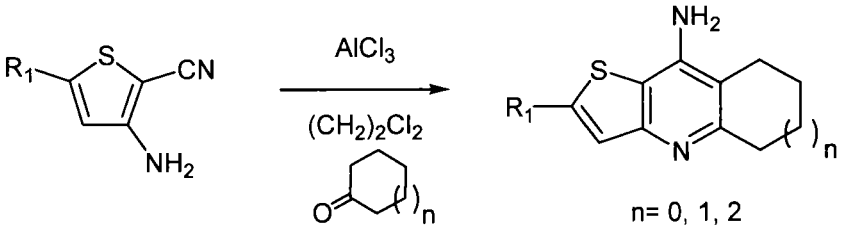
Analyse élémentaire: $C_{10}H_6BrNO_2S$

Calculée : C, 42,27; H, 2,13 ; N, 4,93,

Trouvée : C, 42,22 ; H, 2,16 ; N, 4,89.

Partie expérimentale du Chapitre II

1. Synthèse des analogues thiophéniques de la Tacrine, Réaction de Friedländer



113-130

Mode opératoire général :

Méthode A :

A une suspension d'$AlCl_3$ broyé (3,4 mmol, 1,7 éq.) dans le dichloroéthane sec (34 mL) sous atmosphère d'argon, le 3-amino-2-cyanothiophène (2 mmol, 1 éq.) et la cyclanone (1,7 mmol, 1,7 éq.) sont additionnés. La solution est chauffée au reflux pendant 12 h et suivie par chromatographie sur couche mince. Si la réaction n'est pas complète, un excès de chlorure d'aluminium est ajouté. Une fois la réaction terminée, une solution de THF/eau (2 :1) est additionné à température ambiante. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, la solution est extraite trois fois avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée et séchée avec du sulfate de sodium, filtrée et les solvants sont évaporés. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne avec comme éluant dichlorométhane/méthanol (9 :1).

Méthode B :

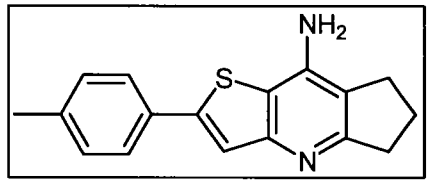
Le 3-amino-2-cyanothiophène (2 mmol, 1 éq.) et la cyclanone (1,7 mmol, 1,7 éq.) sont dissous dans 50 mL de dichloroéthane. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorure d'aluminium broyé (3,4 mmol, 1,7 éq.) est additionné. La solution est chauffée au

reflux pendant 10 minutes au micro ondes à 150 W en mode open vessel Une fois la réaction terminée, une solution de THF/eau (2 :1) est additionné à température ambiante. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, la solution est extraite trois fois avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée et séchée avec du sulfate de sodium, filtrée et les solvants sont évaporés. Le produit obtenu est recristallisé à chaud dans l'éther éthylique.

Méthode C :

Le 3-amino-2-cyanothiophène (2 mmol, 1 éq.) et la cyclanone (2,2 mmol, 1,1 éq.) sont dissous dans 50 mL de dichloroéthane. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorure d'aluminium broyé (3,4 mmol, 1,7 éq.) est additionné. La solution est chauffée au reflux pendant 6 h et suivie par chromatographie sur couche mince. Une fois la réaction terminée, une solution de THF/eau (2 :1) est additionné à température ambiante. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, la solution est extraite trois fois avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée et séchée avec du sulfate de sodium, filtrée et les solvants sont évaporés. Le produit obtenu est recristallisé à chaud dans l'éther éthylique.

- **8-Amino-2-(4-méthylphényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine (112)**



Rendement : 87% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

Point de fusion : 180-182°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,04 (m, 2H, CH_2) ; 2,33 (s, 3H, CH_3) ; 2,77 (m, 2H, CH_2) ; 2,85 (m, 2H, CH_2) ; 6,26 (s, 2H, NH_2) ; 7,27 (d, 2H, J=7,5 Hz) ; 7,60 (s, 1H, CH) ; 7,64 (d, 2H, J=7,5 Hz).

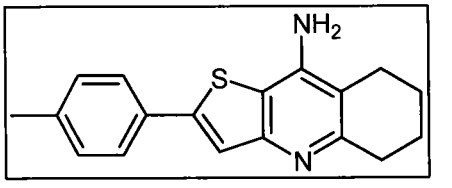
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 21,32 ; 23,06 ; 27,93 ; 34,37 ; 114,67 ; 116,36 ; 120,65 ; 126,04 ; 130,26 ; 131,54 ; 138,65 ; 144,22 ; 145,37 ; 157,08 ; 164,43.

Analyse élémentaire : $C_{17}H_{16}N_2S$

Calculée : C, 72,82; H, 5,75; N, 9,99;

Trouvée : C, 72,57; H, 5,59; N, 9,98.

- **9-Amino-2-(4-méthylphényl)-5,6,7,8-tetrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine (113)**



Rendement : 88% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

Point de fusion : 186-188°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,78 (m, 2H, CH_2) ; 1,80 (m, 2H, CH_2) ; 2,33 (s, 3H, CH_3) ; 2,55 (m, 2H, CH_2) ; 2,77 (m, 2H, CH_2) ; 6,20 (s, 2H, NH_2) ; 7,27 (d, 2H, *J*=7,5 Hz) ; 7,57 (s, 1H, CH), 7,64 (d, 2H, *J*=7,5 Hz).

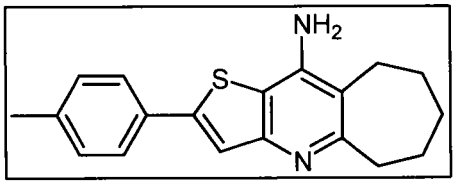
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 21,29 ; 22,91 ; 23,05 ; 23,75 ; 32,94 ; 110,17 ; 111,88 ; 120,13 ; 126,15 ; 130,28 ; 131,41 ; 138,85 ; 144,85 ; 147,44 ; 154,46 ; 154,80.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{18}N_2S$

Calculée : C, 73,43 ; H, 6,16 ; N, 9,51;

Trouvée : C, 73,41 ; H, 5,84 ; N, 9,66.

- **10-Amino-2-(4-méthylphényl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine (114)**



Rendement : 80% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

Point de fusion : 188-190°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,53 (m, 2H, CH_2) ; 1,58 (m, 2H, CH_2) ; 1,78 (m, 2H, CH_2) ; 2,33 (s, 3H, CH_3) ; 2,75 (t, 2H, CH_2) ; 2,92 (m, 2H, CH_2) ; 6,12 (s, 2H, NH_2) ; 7,27 (d, 2H, *J*=7,5 Hz) ; 7,58 (s, 1H, CH) ; 7,64 (d, 2H, *J*=7,5 Hz).

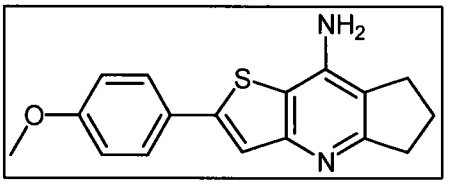
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 21,25 ; 25,30 ; 26,93 ; 27,84 ; 32,17 ; 32,30 ; 115,41 ; 117,40 ; 120,56 ; 126,04 ; 130,21 ; 131,39 ; 138,68 ; 144,45 ; 146,30 ; 154,07 ; 162,10.

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{20}N_2S$

Calculée : C, 73,99 ; H, 6,54 ; N, 9,08;

Trouvée : C, 73,48 ; H, 6,84 ; N, 9,27.

- **8-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine (115)**



Rendement : 87% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

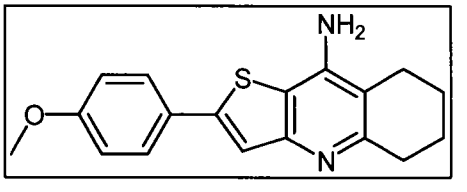
Point de fusion : 180-182°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,21 (m, 2H, CH_2) ; 2,85 (m, 2H, CH_2) ; 3,07 (m, 2H, CH_2) ; 3,85 (s, 3H, CH_3) ; 6,28 (s, 2H, NH_2) ; 6,96 (d, 2H, *J*=8,8 Hz) ; 7,50 (s, 1H, CH) ; 7,64 (d, 2H, *J*=8,8 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 23,05 ; 27,93 ; 34,35 ; 55,77 ; 114,58 ; 115,09 ; 116,12 ; 119,80 ; 126,87 ; 127,52 ; 144,21 ; 145,40 ; 157,14 ; 160,12 ; 164,25.

HRMS: *m/z* calculée pour $C_{17}H_{16}N_2OS$: 296,0983 ; trouvée : 296,0982.

- **9-Amino-2-(4-méthylphényl)-5,6,7,8-tetrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine (116)**



Rendement : 97% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

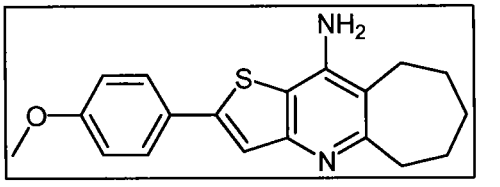
Point de fusion : 186-188°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,79 (m, 2H, CH_2) ; 1,80 (m, 2H, CH_2) ; 2,25 (m, 2H, CH_2) ; 2,78 (m, 2H, CH_2) ; 3,82 (s, 3H, CH_3) ; 6,16 (s, 2H, NH_2) ; 7,06 (d, 2H, *J*=8,8 Hz) ; 7,50 (s, 1H, CH) ; 7,71 (d, 2H, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,95 ; 23,15 ; 23,73 ; 33,30 ; 55,74 ; 109,94 ; 115,04 ; 115,53 ; 119,90 ; 126,84 ; 127,49 ; 144,11 ; 146,88 ; 155,13 ; 155,36 ; 160,07.

HRMS: *m/z* calculée pour $C_{18}H_{18}N_2OS$: 310,1140; trouvée : 310,1160.

- **10-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine (117)**



Rendement : 97% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

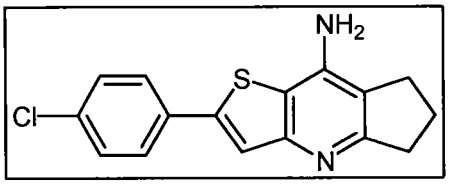
Point de fusion : 190-192°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,73 (m, 2H, CH_2) ; 1,75 (m, 2H, CH_2) ; 2,48 (m, 2H, CH_2) ; 2,74 (m, 2H, CH_2) ; 3,08 (m, 2H, CH_2) ; 3,85 (s, 3H, CH_3) ; 4,14 (s, 2H, NH_2) ; 6,96 (d, 2H, *J*=9,0 Hz) ; 7,49 (s, 1H, CH) ; 7,64 (d, 2H, *J*=9,0 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 25,40 ; 27,09 ; 28,01 ; 32,31 ; 32,55 ; 55,82 ; 115,12 ; 115,31 ; 117,20 ; 120,28 ; 126,94 ; 127,54 ; 144,053 ; 146,04 ; 154,81 ; 162,39.

HRMS: *m/z* calculée pour $C_{19}H_{20}N_2OS$: 324,1296 ; trouvée : 324,1308.

- **8-Amino-2-(4-chlorophényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine (118)**



Rendement : 88% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

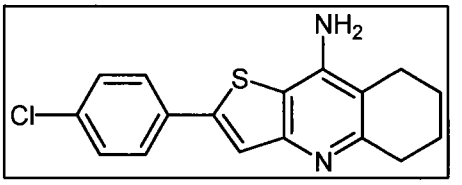
Point de fusion : 189-191°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,06 (m, 2H, CH_2) ; 2,79 (t, 2H, CH_2) ; 2,86 (m, 2H, CH_2,) ; 6,27 (s, 2H, NH_2) ; 7,52 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,71 (s, 1H, CH) ; 7,79 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 27,94 ; 31,20 ; 34,42 ; 114,93 ; 116,88 ; 122,16 ; 127,79 ; 129,71 ; 133,24 ; 133,48 ; 142,45 ; 145,31 ; 157,11 ; 164,87.

HRMS: *m/z* calculée pour $C_{16}H_{13}ClN_2S$: 300,0487; trouvée : 300,0497.

- **9-Amino-2-(4-chlorophényl)-5,6,7,8-tetrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine (119)**



Rendement : 89% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

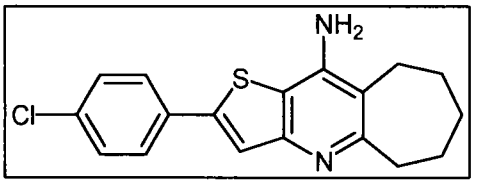
Point de fusion : 190-192°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,77 (m, 4H, CH_2) ; 2,50 (m, 2H, CH_2) ; 2,78 (m, 2H, CH_2) ; 6,15 (s, 2H, NH_2) ; 7,54 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,69 (s, 1H, CH) ; 7,79 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,86 ; 23,05 ; 23,75 ; 33,19 ; 110,34 ; 116,26 ; 121,88 ; 127,78 ; 129,64 ; 133,08 ; 133,50 ; 142,73 ; 147,12 ; 154,81 ; 155,39.

HRMS: *m/z* calculée pour $C_{17}H_{15}ClN_2S$: 314,0644 ; trouvée : 314,0651.

- **10-Amino-2-(4-chlorophényl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine (120)**



Rendement : 85% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

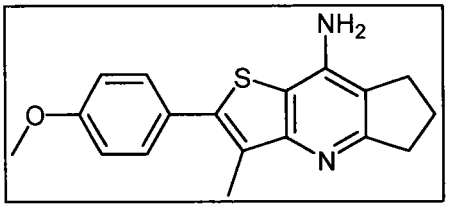
Point de fusion : 191-193°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,58 (m, 2H, CH_2) ; 1,60 (m, 2H, CH_2) ; 1,81 (m, 2H, CH_2) ; 2,78 (m, 2H, CH_2) ; 2,94 (m, 2H, CH_2) ; 6,14 (s, 2H, NH_2) ; 7,54 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,71 (s, 1H, CH) ; 7,79 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 25,36 ; 26,99 ; 27,90 ; 32,21 ; 32,84 ; 115,64 ; 117,92 ; 122,39 ; 127,44 ; 127,76 ; 129,64 ; 133,19 ; 142,43 ; 146,05 ; 154,48 ; 162,70.

HRMS: *m/z* calculée pour $C_{18}H_{17}ClN_2S$: 328,0800 ; trouvée : 328,0797.

- **8-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine (121)**



Rendement : 76% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

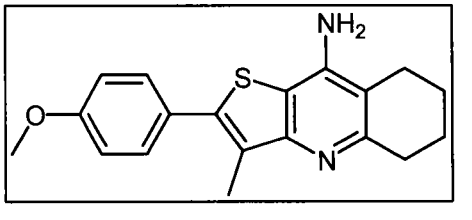
Point de fusion : 207-209°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 2,71 (m, 2H, CH_2) ; 2,80 (m, 2H, CH_2) ; 2,88 (m, 2H, CH_2) ; 3,80 (s, 3H, CH_3O) ; 6,21 (s, 1H, NH_2) ; 7,09 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,52 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 12,96 ; 23,05 ; 27,82 ; 34,30 ; 55,70 ; 114,85 ; 114,96 ; 115,73 ; 127,24 ; 127,95 ; 130,45 ; 130,55 ; 138,13 ; 145,41 ; 159,52 ; 163,48.

HRMS: *m/z* calculée pour $C_{18}H_{16}N_2OS$: 310,1139 ; trouvée : 310,1146.

- **9-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-5,6,7,8-tetrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine (122)**



Rendement : 98% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

Point de fusion : 210-212°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.68 (m, 2H, CH_2), 1.81 (m, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.65 (m, 2H, CH_2), 2.83 (m, 2H, CH_2), 3.83 (s, 3H, CH_3O), 6.06 (s, 1H, NH_2), 7.06 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz), 7.71 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz).

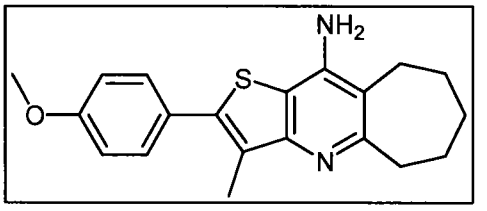
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 12.86, 23.23, 23.71, 33.43, 36.45, 55.69, 110.30, 114.79, 115.24, 127.33, 128.07, 130.21, 130.42, 137.92, 146.94, 154.57, 159.50.

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{20}N_2OS$

Calculée : C, 70.34; H, 6.21; N, 8.63;

Trouvée : C, 70.22 H, 6.04; N, 8.87.

- **10-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine (123)**



Rendement : 98% (Méthode A).

Aspect : cristaux bruns

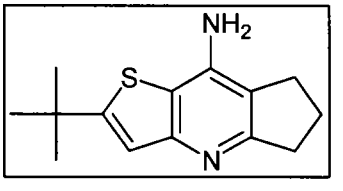
Point de fusion : 211-213°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.68 (m, 2H, CH_2), 1.74 (m, 2H, CH_2), 1.81 (m, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.65 (m, 2H, CH_2), 2.83 (m, 2H, CH_2), 3.83 (s, 3H, CH_3O), 6.06 (s, 1H, NH_2), 7.06 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz), 7.71 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 12.62, 12.87, 27.00, 27.87, 30.49, 32.20, 55.77, 114.88, 115.79, 116.92, 130.57, 132.06, 132.18, 138.52, 146.56, 152.87, 159.64, 161.40.

HRMS: *m/z* calculée pour $C_{20}H_{22}N_2S$: 338.1452; trouvée : 338.1484.

- **8-Amino-2-t-butyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]thiéno[2,3-*e*]pyridine (124)**



Rendement : 97% (Méthode B).

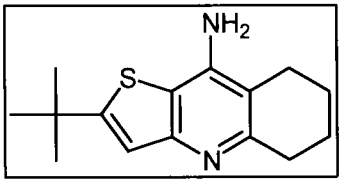
Aspect : cristaux incolores

Point de fusion : 149°C (Et_2O).

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,28 (s, 9H, 3×CH_3) ; 2,01 (q, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 2,73 (t, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 2,80 (t, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 6,03 (s, 2H, NH_2) ; 6,95 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 19,81 ; 27,02 ; 31,66 ; 33,89 ; 34,50 ; 113,23 ; 114,92 ; 119,24 ; 144,54 ; 156,31 ; 157,57 ; 163,42.

♦ **9-Amino-2-phényl-5,6,7,8-tetrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine (125)**



Rendement : 70% (Méthode C).

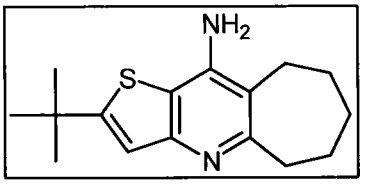
Aspect : cristaux incolores

Point de fusion : 162°C (Et_2O).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,28 (s, 9H, 3×CH_3) ; 1,75 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,48 (m, 2H, CH_2) ; 2,72 (m, 2H, CH_2) ; 5,89 (s, 2H, NH_2) ; 6,93 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,54 ; 22,74 ; 23,14 ; 31,64 ; 32,84 ; 34,74 ; 108,79 ; 114,53 ; 119,14 ; 146,29 ; 154,12 ; 154,24 ; 157,86 ; 170,62.

10-Amino-2-phényl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine(126)



Rendement : 62% (Méthode C).

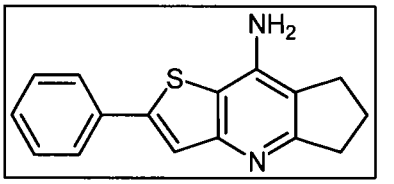
Aspect : cristaux incolores

Point de fusion : 174°C (Et_2O).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,28 (s, 9H, 3×CH_3) ; 1,53 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,76 (m, 2H, CH_2) ; 2,73 (m, 2H, CH_2) ; 2,87 (m, 2H, CH_2) ; 5,88 (s, 2H, NH_2) ; 6,94 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 24,79 ; 26,58 ; 27,53 ; 31,68 ; 31,75 ; 34,47 ; 34,74 ; 114,14 ; 116,05 ; 119,45 ; 145,36 ; 153,34 ; 157,70 ; 161,31.

- **8-Amino-2-phényl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]thiéno[2,3-e]pyridine (127)**



Rendement : 90% (Méthode C).

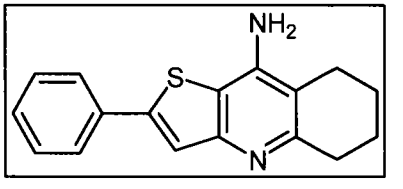
Aspect : cristaux bruns

Point de fusion : 194°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,05 (q, 2H, CH_2, J=7,5 Hz) ; 2,77 (t, 2H, CH_2, J=7,5 Hz) ; 2,85 (t, 2H, CH_2, J=7,5 Hz) ; 6,26 (s, 2H, NH_2) ; 7,41 (m, 3H, 3×CH) ; 7,67 (s, 1H, CH) ; 7,75 (m, 2H, 2×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 27,79 ; 32,67 ; 39,12 ; 119,51 ; 121,41 ; 126,11 ; 130,87 ; 133,80 ; 134,47 ; 139,02 ; 148,74 ; 150,11 ; 161,80 ; 169,37.

- **9-Amino-2-phényl-5,6,7,8-tetrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine (128)**



Rendement : 90% (Méthode B).

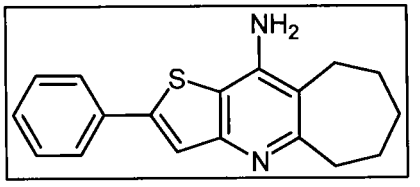
Aspect : cristaux bruns

Point de fusion : 192°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,77 (q, 2H, CH_2, J=7,5 Hz) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,76 (m, 2H, CH_2) ; 6,11 (s, 2H, NH_2) ; 7,44 (m, 3H, 3×CH) ; 7,63 (s, 1H, CH) ; 7,75 (m, 2H, 2×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,93 ; 23,11 ; 23,79 ; 33,15 ; 110,25 ; 116,16 ; 121,10 ; 126,21 ; 129,18 ; 129,75 ; 134,19 ; 144,41 ; 147,30 ; 154,74 ; 155,15.

- **10-Amino-2-phényl-6,7,8,9-t2trahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine<(128)**



Rendement : 88% (Méthode B).

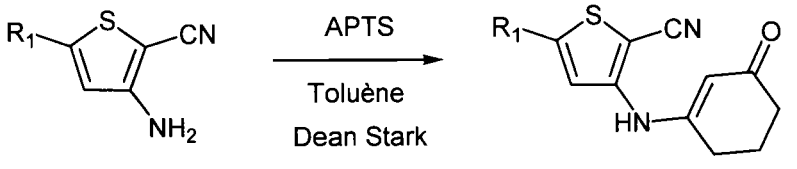
Aspect : cristaux bruns

Point de fusion : 189°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,62 (m, 4H, 2×CH_2), 1,84 (m, 2H, CH_2), 2,83 (m, 2H, CH_2), 2,99 (m, 2H, CH_2), 6,19 (s, 1H, NH_2), 7,50 (m, 3H, 3×CH), 7,72 (s, 1H, CH), 7,81 (d, 2H, 2×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 24,84 ; 26,47 ; 27,37 ; 29,81 ; 31,68 ; 115,01 ; 117,24 ; 121,00 ; 125,44 ; 128,50 ; 129,16 ; 133,71 ; 143,59 ; 145,68 ; 153,79 ; 161,88.

2. Synthèse des 2-cyano-3-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino] thiophènes substitués.



130-131

Mode opératoire général :

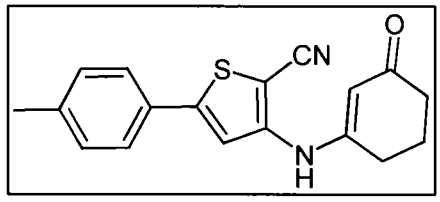
Dans un ballon de 100 mL équipé d'un Dean Stark, le 3-amino-2-cyano-5-arylthiophène (0,02 mol, 1 éq.) est dissous dans 20 mL de toluène anhydre, puis la 1,3-cyclohexanedione (0,02 mol, 1éq.) est ajoutée ainsi que l'acide p-toluènesulfonique (0,067 mmol). Le mélange réactionnel est ainsi chauffé à reflux pendant 4 heures. L'eau qui se forme est séparée de la réaction à l'aide du séparateur Dean Stark. Le mélange réactionnel est refroidi la glace et le précipité formé est séparé par filtration sous vide puis lavé avec du toluène froid et ensuite avec de l'hexane froid. Le produit est recristallisé dans un mélange diéthyléther/éthanol (1 : 1).

- **2-Cyano-5-(4-méthylphényl)-3-[(3-oxo-1-cyclohéxèn-1-yl)amino] thiophène (130)**

Rendement : 11% :

Aspect : cristaux oranges

Point de fusion : 232-234°C.



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,91 (m, 2H, CH_2) ; 2,19 (m, 2H, CH_2) ; 2,33 (s, 3H, CH_3).; 2,54 (m, 2H, CH_2) ; 5,25 (s, 1H, CH-CO) ; 7,33 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,56 (s, 1H, CH) ; 7,61 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 9,42 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 21,38 ; 21,97 ; 28,23 ; 36,93 ; 94,85 ; 102,23 ; 113,93 ; 120,58 ; 126,39 ; 129,36 ; 130,47 ; 140,36 ; 148,36 ; 150,12 ; 161,77 ; 196,68.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{16}N_2OS$

Calculée : C, C, 70,10 ; H, 5,23 ; N, 9,08 ;

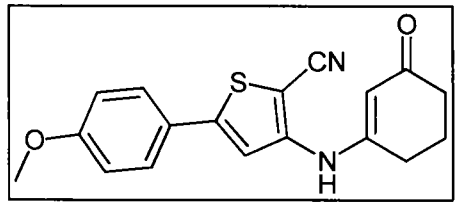
Trouvée : C, 69,89 ; H, 5,23 ; N, 9,21.

- **2-Cyano-5-(4-méthoxyphényl)-3-[(3-oxo-1-cyclohéxèn-1-yl)amino] thiophène (131)**

Rendement : 71% :

Aspect : cristaux jaunes

Point de fusion : 224-226°C.



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,90 (m, 2H, CH_2) ; 2,19 (m, 2H, CH_2) ; 2,53 (m, 2H, CH_2) ; 3,79 (s, 3H, CH_3) ; 5,25 (s, 1H, CH-CO) ; 7,01 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,49 (s, 1H, CH) ; 7,61 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 9,41 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 21,97 ; 28,23 ; 36,91 ; 55,93 ; 94,25 ; 102,17 ; 114,01 ; 115,30 ; 119,86 ; 124,69 ; 128,06 ; 148,37 ; 150,08 ; 161,12 ; 161,84 ; 196,75.

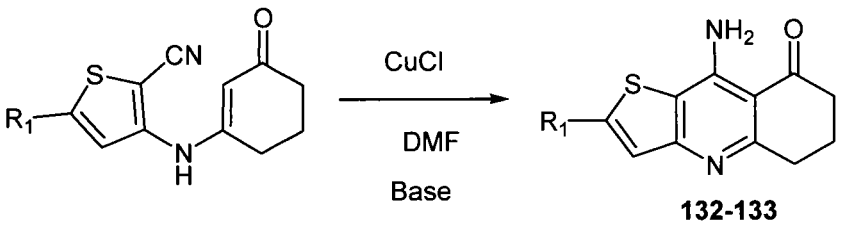
Analyse élémentaire : $C_{18}H_{16}N_2O_2S$

Calculée : C, C, 66,65 ; H, 4,97 ; N, 8,64 ;

Trouvée : C, 67,01 ; H, 5,14 ; N, 8,37.

3. Synthèse des 9-amino-6,7-dihydrothiéno[3,2-b]quinoléin-8(5H)-ones substituées

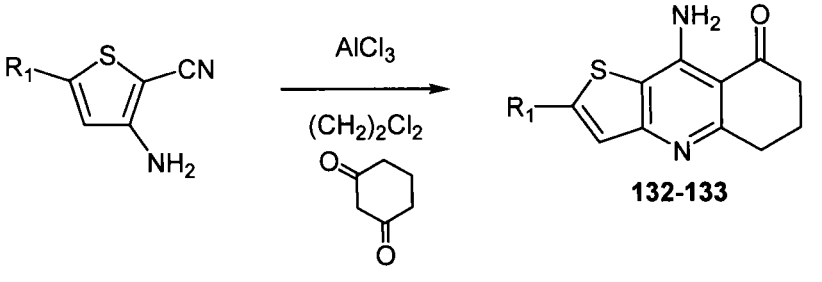
Méthode A :



Mode opératoire général :

Dans un bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant, la base (2,2 mmol, 0,20 éq.) et de chlorure de cuivre I (10,4 mmol, 1 éq.) sont additionnés au 2-cyano-3-[(3-oxo-1-cyclohéxèn-1-yl)amino] thiophènes (10,4 mmol, 1 éq.) dissous dans 20 mL de DMF. La réaction est chauffée à 80-90°C pendant 4h. Après refroidissement, le mélange est versé sur 150 mL d'une solution glacée de tartrate de sodium a 10%. Le précipité noir obtenu est isolé par filtration sous vide. Il est extrait par un mélange méthanol/acétate d'éthyle 50 : 50. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés. Le produit souhaité est purifié par chromatographie sur colonne (dichlorométhane/ méthanol 9:1).

Méthode B :

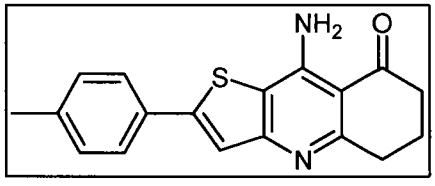


Mode opératoire général :

A une suspension d'$AlCl_3$ (6,8 mmol, 3,4 éq.) dans le dichloroéthane sec (68 mL) sous atmosphère d'argon, le 3-amino-2-cyanothiophène (2 mmol, 1 éq.) et la 1,3-cyclohexanedione (3,4 mmol, 1,7 éq.) sont additionnés. La solution est chauffée au reflux pendant 24 h et suivie par chromatographie sur couche mince. Si la réaction n'est pas complète, un excès de chlorure d'aluminium est ajouté. Une fois la réaction terminée, une solution de THF/eau (2 :1) est additionné à température ambiante. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est

ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, la solution est extraite trois fois avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée et séchée avec du sulfate de sodium, filtrée et les solvants sont évaporés. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne avec comme éluant dichlorométhane/méthanol (9 :1).

- **9-amino-2-(4-méthylphényl)-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8(5*H*)-one (132)**



Rendement : Méthode A : 81% (Base : MeONa)

Méthode B : 80%

Aspect : cristaux bruns

Point de fusion : 220-222°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,00 (m, 2H, CH_2) ; 2,34 (s, 3H, CH_3) ; 2,50 (m, 2H, CH_2) ; 2,60 (m, 2H, CH_2) ; 2,94 (s, 2H, NH_2) ; 7,31 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,64 (s, 1H, CH) ; 7,69 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

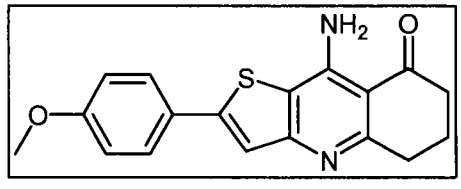
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 21,38 ; 21,94 ; 22,33 ; 34,30 ; 115,46 ; 121,60 ; 126,42 ; 130,41 ; 130,76 ; 132,95 ; 139,72 ; 149,48 ; 151,72 ; 158,41 ; 164,55 ; 201,92.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{16}N_2OS$:

Calculée : C, C, 70,10 ; H, 5,23 ; N, 9,08 ;

Trouvée : C, 70,26 ; H, 5,12 ; N, 8,77.

- **9-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8(5*H*)-one (133)**



Rendement : Méthode A : 38% (Base : K_2CO_3)

Méthode B : 85%

Aspect : cristaux bruns

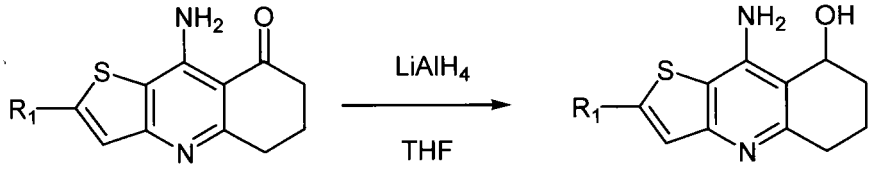
Point de fusion : 228-230°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 1,80 (s, 2H, NH_2) 2,18 (m, 2H, CH_2), 2,70 (m, 2H, CH_2), 3,14 (m, 2H, CH_2), 3,87 (s, 3H, CH_3), 6,98 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz), 7,58 (s, 1H, CH), 7,64 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 21,38, 21,99, 34,07, 55,90, 106,63, 115,27, 116,86, 120,47, 126,08, 127,99, 149,23, 151,43, 158,41, 160,78, 164,230, 201,52.

HRMS: *m/z* calculée pour $C_{18}H_{16}N_2O_2S$: 324,0932 trouvée : 324,0930.

4. Synthèse des thiéno [3,2-b] quinoléin-8-ol

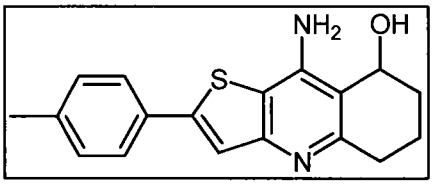


134-135

Mode opératoire général :

Dans un bicol de 100 mL muni d'une ampoule d'addition et d'un réfrigérant, le $LiAlH_4$ (1,6 mmol, 1,6 éq.) est mis en suspension dans 20 mL de THF anhydre. Le mélange est refroidit à 0°C sur de la glace sous agitation. On introduit alors goutte à goutte la cétone (1 mmol, 1 éq.) dissoute dans 20 mL de THF anhydre. Après l'addition, on laisse le mélange sous agitation au reflux pendant une heure. L'excès de $LiAlH_4$ est ensuite décomposé par HCl à 10 % et le mélange est rendu basique par une solution de NaOH à 30 %. L'alcool obtenu est extrait par de l'acétate d'éthyle. Après séchage sur du sulfate de sodium, le solvant est évaporé et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane/ méthanol 9:1

- **9-Amino-2-(4-méthylphényl)-5,6,7,8-tetrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8-ol (134)**



Rendement : 75% :

Aspect : cristaux bruns

Point de fusion : 225-227°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$ + DMSO-d_6): δ 1,47 (m, 2H, CH_2) ; 1,88 (m, 2H, CH_2) ; 2,05 (m, 2H, CH_2) ; 2,71 (s, 3H, CH_3) ; 4,38 (m, 1H, CH-O) ; 5,48 (s,1H, OH) ; 6,40 (s,2H, NH_2) ; 6,95 (s, 1H, CH) ; 6,72 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,06 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

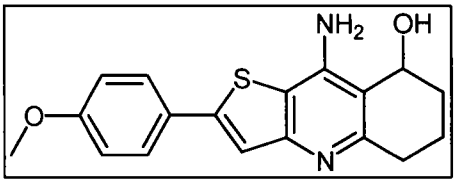
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 18,33 ; 21,35 ; 32,93 ; 33,15 ; 63,11 ; 112,95 ; 116,58 ; 119,93 ; 126,23 ; 130,32 ; 131,18 ; 139,11 ; 146,04 ; 149,04 ; 154,95 ; 155,34.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{18}N_2OS$

Calculée : C, 69,65 ; H, 5,84 ; N, 9,02 ;

Trouvée : C, 69,70 ; H, 5,70 ; N, 8,79.

- **9-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-5,6,7,8-tetrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8-ol (135)**



Rendement : 72% :

Aspect : cristaux bruns

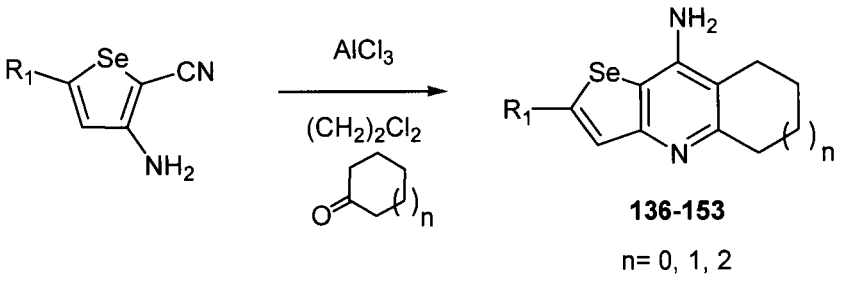
Point de fusion : 225-228°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.55 (m, 2H, CH_2), 2.11 (m, 2H, CH_2), 2.37 (m, 2H, CH_2), 3.39 (s, 3H, CH_3O), 4.23 (m, 1H, CH-O),5.46 (s, 1H, OH), 6.19 (s,2H, NH_2) 6.94 (s, 1H, CH), 6.52 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz), 7.18 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 18.54, 33.32, 33.52, 55.82, 63.37, 112.75, 115.13, 116.31, 119.85, 126.70, 127.65, 145.21, 148.53, 155.76, 156.40, 160.27.

HRMS: *m/z* calculée pour $C_{18}H_{18}N_2O_2S$: 326.1089 ; trouvée : 326.1089.

5. Synthèse des analogues sélénophéniques de la Tacrine



136-153

n= 0, 1, 2

Méthode A :

Mode opératoire général :

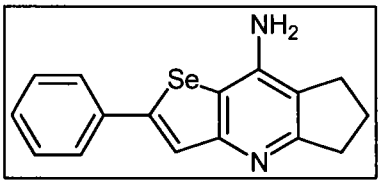
Le 3-amino-2-cyanothiophène (1 mmol, 1 éq.) et la cyclanone (1,1 mmol, 1,1 éq.) sont dissous dans 25 mL de dichloroéthane. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorure d'aluminium broyé (1,7 mmol, 1,7 éq.) est additionné. La solution est chauffée au reflux pendant 1-2 h et suivie par chromatographie sur couche mince. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (25 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, la solution est extraite trois fois avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée avec du sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne avec comme éluant acétate d'éthyle (100%) ou recristallisé à chaud dans l'acétonitrile.

Méthode B :

Mode opératoire général :

Le 3-amino-2-cyanothiophène (2 mmol, 1 éq.) et la cyclanone (1,7 mmol, 1,7 éq.) sont dissous dans 50 mL de dichloroéthane. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorure d'aluminium broyé (3,4 mmol, 1,7 éq.) est additionné. La solution est chauffée au reflux pendant 8 à 16 minutes au micro ondes à 100 W en mode power time (puissance constante). Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, la solution est extraite trois fois avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée, séchée avec du sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne avec comme éluant acétate d'éthyle (100%) ou recristallisé à chaud dans l'acétonitrile.

- **8-Amino-2-phényl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (136)**



Rendement : 65% (Méthode A, 120 min).

70% (Méthode B, 2×8 min).

Aspect : cristaux bruns (purifié par colonne)

Point de fusion : 234-236°C.

IR (neat): 2949, 1638, 1563, 1540, 753, 680 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,10 (m, 2H, CH_2), 2,75 (m, 2H, CH_2), 2,78 (m, 2H, CH_2), 6,23 (s, 2H, NH_2), 7,38 (m, 3H, 3×CH), 7,52 (m, 2H, 2×CH) 7,52 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 24,65, 27,45, 33,70, 114,54, 117,54, 124,33, 125,91, 127,83, 129,14, 135,50, 146,64, 146,95, 158,78, 163,76.

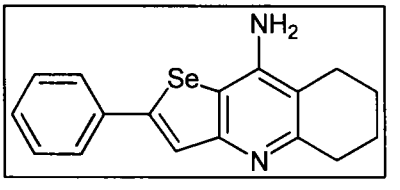
GC/MS (EI, 70 eV): m/z = 314 [M^+], 233.

Analyse élémentaire : $C_{16}H_{14}N_2Se$

Calculée : C, 61,35; H, 4,50; N, 8,94;

Trouvée : C, 61,43; H, 4,49; N, 8,89.

- **9-Amino-2-phényl-5,6,7,8-tetrahydrosélénophéno[3,2-*b*]quinoléine (137)**



Rendement : 85% (Méthode A, 120 min).

95% (Méthode B, 2×8 min).

Aspect : cristaux bruns (purifié par colonne)

Point de fusion : 228-230°C.

IR (neat): 2926, 1640, 1559, 1529, 753, 684 cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.80 (m, 4H, 2×CH_2), 2.49 (m, 2H, CH_2), 2.75 (m, 2H, CH_2), 6.09 (s, 2H, NH_2), 7.39 (m, 3H, 3×CH), 7.68 (m, 2H, 2×CH), 7.80 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22.38, 22.59, 23.32, 32.52, 110.03, 116.82, 124.30, 125.97, 128.54, 129.14, 135.46, 146.83, 148.70, 154.53, 156.89.

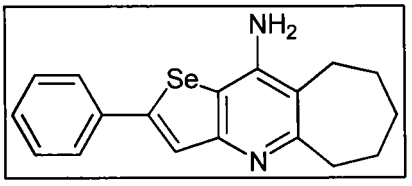
GC/MS (EI, 70 eV): m/z = 328 [M^+], 312, 300.

Analyse élémentaire : $C_{17}H_{16}N_2Se$

Calculée : C, 62.39; H, 4.93; N, 8.56;

Trouvée : C, 62.34; H, 4.74; N, 8.65.

- **10-Amino-2-phényl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (138)**



Rendement : 78% (Méthode A, 120 min).

97% (Méthode B, 2×8 min).

Aspect : cristaux bruns (purifié par colonne)

Point de fusion : 216-218°C.

IR (neat): 2918 , 1631, 1558, 1528, 753, 687 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,56 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,80 (m, 2H, CH_2) ; 2,73 (m, 2H, CH_2) ; 2,90 (m, 2H, CH_2) ; 6,20 (s, 2H, NH_2) ; 7,42 (m, 3H, 3×CH) ; 7,68 (m, 2H, 2×CH) ; 7,82 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 23,63 ; 24,99 ; 26,45 ; 27,29 ; 31,74 ; 115,31 ; 118,87 ; 124,61 ; 125,94 ; 128,47 ; 129,15 ; 135,52 ; 146,79 ; 147,70 ; 156,37 ; 161,72.

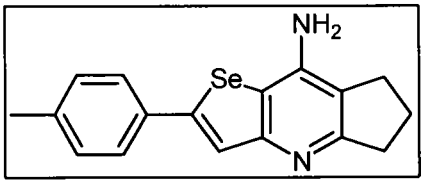
GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 342 [M^+], 327, 313, 288, 77.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{18}N_2Se$

Calculée : C, 63,34; H, 5,32; N, 8,21;

Trouvée : C, 63,57 H, 5,13; N, 8,14.

- **8-Amino-2-(4-méthylphényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (139)**



Rendement : 83% (Méthode A, 60 min).

93% (Méthode B, 1×8 min).

Aspect : cristaux bruns (purifié par colonne)

Point de fusion : 264-266°C.

IR (neat): 2949, 1645, 1561, 1538, 800 cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,14 (m, 2H, CH_2) ; 2,17 (s, 3H, CH_3) ; 2,77 (m, 2H, CH_2) ; 3,00 (m, 2H, CH_2) ; 4,05 (s, 2H, NH_2) ; 7,18 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,46 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,57 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 20,76 ; 22,44 ; 27,47 ; 33,81 ; 114,40 ; 117,18 ; 123,89 ; 125,81 ; 129,69 ; 132,84 ; 138,04 ; 146,56 ; 146,76 ; 159,26 ; 163,95.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 328 [M^+], 247, 163, 115, 91

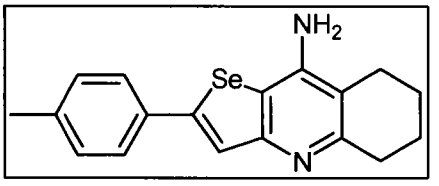
Analyse élémentaire : $C_{17}H_{16}N_2Se$:

Calculée : C, 62,39 ; H, 4,93 ; N, 8,56;

Trouvée : C, 62,66 ; H, 5,14 ; N, 8,29.

- **9-Amino-2-(4-méthylphényl)-5,6,7,8-tetrahydrosélénophéno[3,2-*b*]quinoléine (140)**

Rendement : 80% (Méthode A, 60 min).



89% (Méthode B, 1×8 min).

Aspect : cristaux incolores (purifié par colonne)

Point de fusion : 254-256°C.

IR (neat): 2929, 1646, 1559, 1535, 807 cm^{-1}.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,79 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,34 (s, 3H, CH_3) ; 2,50 (m, 2H, CH_2) ; 2,75 (m, 2H, CH_2) ; 6,02 (s, 2H, NH_2) ; 7,26 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,58 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,76 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 20,75 ; 22,43 ; 22,66 ; 23,34 ; 32,67, 109,92 ; 116,48 ; 123,82 ; 125,85 ; 130,67 ; 132,80 ; 138,10 ; 146,73 ; 148,50 ; 154,63 ; 157,29.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 342 [M^+], 326, 314, 163, 115, 91.

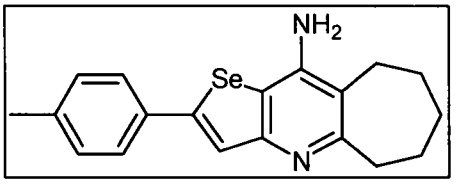
Analyse élémentaire : $C_{18}H_{18}N_2Se$:

Calculée : C, 63,34 ; H, 5,32 ; N, 8,21 ;

Trouvée : C, 63,38 ; H, 5,33 ; N, 8,35.

- **10-Amino-2-(4-méthylphényl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (141)**

Rendement : 76% (Méthode A, 60 min).



91% (Méthode B, 1×8 min).

Aspect : cristaux bruns (purifié par colonne).

Point de fusion : 276-278°C.

IR (neat): 2917, 1648, 1559, 1534, 809 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,55 (m, 4H, 2×CH_2), 1,58 (m, 2H, CH_2), 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,72 (m, 2H, CH_2), 2,89 (m, 2H, CH_2), 5,99 (s, 2H, NH_2), 7,25 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz), 7,56 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz), 7,75 (s, 1H, CH).

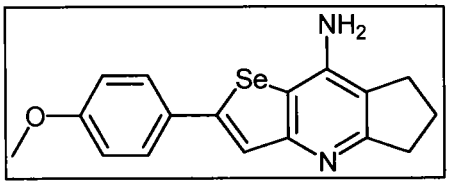
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 20,74, 25,00, 26,47, 27,32, 31,75, 32,07, 115,20, 118,55, 124,01, 125,68, 129,66, 132,83, 138,04, 146,79, 147,58, 156,60, 161,75.

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{20}N_2Se$:

Calculée : C, 64,22 ; H, 5,67 ; N, 7,88 ;

Trouvée : C, 64,08 ; H, 5,57 ; N, 7,98.

- **8-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (142)**



Rendement : 83% (Méthode A, 120 min).

75% (Méthode B, 2×8 min).

Aspect : cristaux bruns (purifié par colonne).

Point de fusion : 236-238°C.

IR (neat): 2944, 1647, 1562, 1540, 810 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,22 (m, 2H, CH_2) ; 2,82 (m, 2H, CH_2) ; 3,05 (m, 2H, CH_2) ; 3,87 (s, 3H, CH_3) ; 4,18 (s, 2H, NH_2) ; 6,96 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,64 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,71 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,96 ; 27,27 ; 34,38 ; 55,41 ; 114,36 ; 115,65 ; 123,36 ; 127,86 ; 128,63 ; 129,59 ; 145,00 ; 147,76 ; 159,85 ; 160,04 ; 165,15.

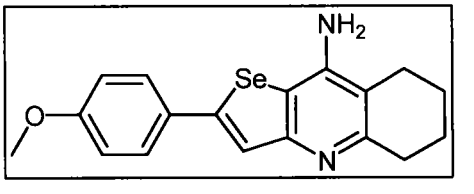
GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 344 [M^+], 329, 300, 219, 207.

Analyse élémentaire : $C_{17}H_{16}N_2OSe$:

Calculée : C, 59,48 ; H, 4,70 ; N, 8.16 ;

Trouvée : C, 59,61 ; H, 4,52 ; N, 8,13.

- **9-Amino-2-(4-méthylphényl)-5,6,7,8-tetrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine (143)**



Rendement : 73% (Méthode A, 60 min).

84% (Méthode B, 2×8 min).

Aspect : cristaux incolores (purifié par colonne).

Point de fusion : 246-248°C.

IR (neat): 2933, 1646, 1532, 1499, 822 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,79 (m, 2H, CH_2) ; 1,81 (m, 2H, CH_2) ; 2,47 (m, 2H, CH_2) ; 2,86 (m, 2H, CH_2) ; 3,73 (s, 3H, CH_3) ; 4,13 (s, 2H, NH_2) ; 6,83 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,49 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,66 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,71 ; 22,92 ; 23,38 ; 33,04 ; 55,40 ; 110,96 ; 114,35 ; 123,23 ; 127,77 ; 128,55 ; 129,59 ; 147,28 ; 147,91 ; 155,79 ; 157,80 ; 160,07,

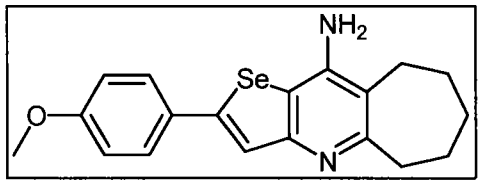
GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 358 [M^+], 343, 330, 315, 219, 207.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{18}N_2OSe$:

Calculée : C, 60,51 ; H, 5,08 ; N, 7,84 ;

Trouvée : C, 60,78 ; H, 5,26 ; N, 7,94.

- **10-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (144)**



Rendement : 75% (Méthode A, 60 min).

82% (Méthode B, 2×8 min).

Aspect : cristaux incolores (purifié par colonne).

Point de fusion : 240-242°C.

IR (neat): 2918, 1650, 1533, 1498, 825 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,54 (m, 2H, CH_2) ; 1,56 (m, 2H, CH_2) ; 1,79 (m, 2H, CH_2) ; 2,72 (m, 2H, CH_2) ; 2,88 (m, 2H, CH_2) ; 3,79 (s, 3H, CH_3) ; 5,97 (s, 2H, NH_2) ; 7,00 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,60 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,67 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 26,04 ; 26,64 ; 27,29 ; 32,22 ; 39,05 ; 55,41 ; 116,50 ; 119,92 ; 123,51 ; 127,51 ; 127,76 ; 128,59 ; 146,16 ; 148,08 ; 157,06 ; 160,05 ; 162,65,

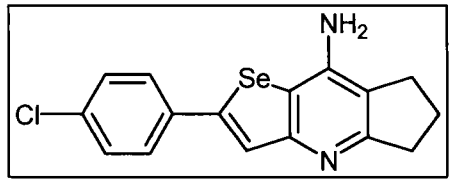
GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 372 [M^+], 357, 343, 328, 315, 300, 219, 207,

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{20}N_2OSe$:

Calculée : C, 61,45 ; H, 5,43 ; N, 7,54 ;

Trouvée : C, 61,25 ; H, 5,53 ; N, 7,72.

- **8-Amino-2-(4-chlorophényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (145)**



Rendement : 84% (Méthode A, 120 min).

94% (Méthode B, 1×10 min).

Aspect : cristaux bruns (purifié par colonne).

Point de fusion : 270-272°C.

IR (neat): 2952, 1642, 1539, 1562, 814 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,04 (m, 2H, CH_2) ; 2,75 (m 2H, CH_2) ; 2,83 (m, 2H, CH_2,) ; 6,22 (s, 2H, NH_2) ; 7,57 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,62 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,71 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,41 ; 27,47 ; 33,76 ; 114,67 ; 117,80 ; 125,28 ; 127,56 ; 129,08 ; 132,88 ; 134,46 ; 144,87 ; 146,83 ; 158,93 ; 164,10.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 348 [M^+], 331, 311, 267.

Analyse élémentaire : $C_{16}H_{13}ClN_2Se$:

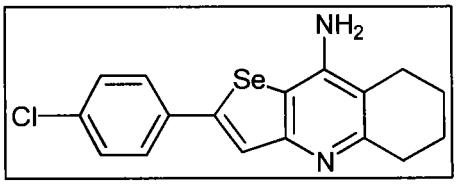
Calculée : C, 55,27 ; H, 3,77 ; N, 8,06;

Trouvée : C, 55,54 ; H, 3,83 ; N, 8,09.

♦ **9-Amino-2-(4-chlorophényl)-5,6,7,8-tetrahydrosélénophéno[3,2-*b*]quinoléine (146)**

Rendement : 94% (Méthode A, 120 min).

79% (Méthode B, 1×10 min).



Aspect : cristaux bruns (purifié par colonne).

Point de fusion : 258-260°C.

IR (neat): 2932, 1628, 1557, 1528, 814 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,77 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,48 (m, 2H, CH_2) ; 2,74 (m, 2H, CH_2) ; 6,08 (s, 2H, NH_2) ; 7,50 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,67 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,84 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,37 ; 22,59 ; 23,35 ; 32,60 ; 110,16 ; 117,05 ; 125,22 ; 127,61 ; 129,09 ; 132,94 ; 134,43 ; 145,07 ; 148,63 ; 154,76 ; 156,95,

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 362 [M^+], 346, 334, 281.

Analyse élémentaire : $C_{17}H_{15}ClN_2Se$:

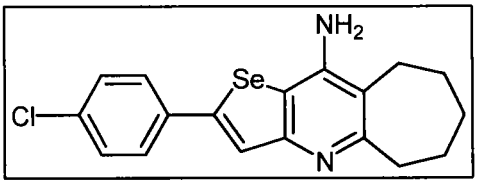
Calculée : C, 56,45 ; H, 4,18 ; N, 7,74 ;

Trouvée : C, 56,61 ; H, 4,16 ; N, 7,49.

♦ **10-Amino-2-(4-chlorophényl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (147)**

Rendement : 90% (Méthode A, 120 min).

88% (Méthode B, 1×10 min).



Aspect : cristaux bruns (purifié par colonne).

Point de fusion : 274-276°C.

IR (neat): 2917, 1648, 1559, 1531, 820cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.57 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1.79 (m, 2H, CH_2) ; 2.38 (m, 2H, CH_2) ; 2.89 (m, 2H, CH_2) ; 6.06 (s, 2H, NH_2) ; 7.55 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz) ; 7.63 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz) ; 7.85 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 23.63 ; 25.00 ; 26.45 ; 27.28 ; 30.36 ; 115.46 ; 119.15 ; 125.47 ; 127.59 ; 129.09 ; 132.89 ; 134.48 ; 145.06 ; 147.66 ; 156.36 ; 161.95.

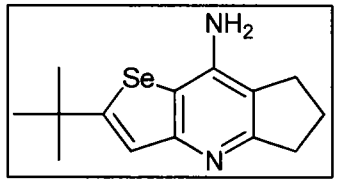
GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 376 [M^+], 361, 347, 207.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{17}ClN_2Se$:

Calculée : C, C, 57.54 ; H, 4.56 ; N, 7.46 ;

Trouvée : C, 57.65 ; H, 4.50 ; N, 7.43.

- **8-Amino-2-*t*-butyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (148)**



Rendement : 92% (Méthode A, 120 min).

93% (Méthode B, 1×8 min).

Aspect : cristaux bruns (purifié par colonne).

Point de fusion : 212-214°C.

IR (neat): 2951, 1646, 1563, 1537 cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,35 (s, 9H, 3×CH_3) ; 2,01 (m, 2H, CH_2) ; 2,71 (m, 2H, CH_2) ; 2,79 (m, 2H, CH_2) ; 5,97 (s, 1H, NH_2) ; 7,14 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,44 ; 27,36 ; 32,13 ; 32,78 ; 36,09 ; 113,58 ; 116,31 ; 122,68 ; 146,70 ; 158,59 ; 162,53 ; 163,25.

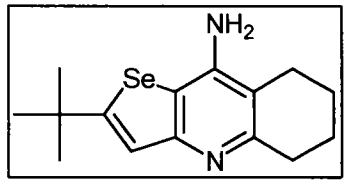
GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 294 [M^+], 279, 263, 251, 237, 199.

Analyse élémentaire : $C_{14}H_{18}N_2Se$:

Calculée : C, 57,34 ; H, 6,19 ; N, 9,55 ;

Trouvée : C, 57,30 ; H, 6,11 ; N, 9,37.

- **9-Amino-2-*t*-butyl-5,6,7,8-tetrahydrosélénophéno[3,2-*b*]quinoléine (149)**



Rendement : 95% (Méthode A, 120 min).

79% (Méthode B, 1×8+3 min).

Aspect : cristaux beiges (purifié par colonne).

Point de fusion : 198-200°C.

IR (neat): 2928, 1641, 1562, 1527 cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.35 (s, 9H, 3×CH_3) ; 1.74 (m, 4H, 2×CH_2) ;, 2.48 (m, 2H, CH_2) ; 2.70 (m, 2H, CH_2) ; 5.84 (s, 1H, NH_2) ; 7.11 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22.49 ; 22.71 ; 23.22 ; 32.10 ; 32.61 ; 36.08 ; 109.17 ; 115.74 ; 122.57 ; 148.48 ; 153.93 ; 156.60 ; 162.80.

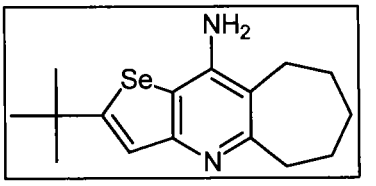
GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 308 [M^+], 293, 277, 265, 213.

Analyse élémentaire : $C_{15}H_{20}N_2Se$:

Calculée : C, 58.63 ; H, 6.56 ; N, 9.12 ;

Trouvée : C, 58.52 ; H, 6.40 ; N, 9.06.

- **10-Amino-2-*t*-buyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (150)**



Rendement : 91% (Méthode A, 120 min).

91% (Méthode B, 1×8 min).

Aspect : cristaux beiges (purifié par colonne).

Point de fusion : 192-194°C.

IR (neat): 2916, 1680, 1562, 1528 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,35 (s, 9H, 3×CH_3) ; 1,52 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,74 (m, 2H, CH_2) ; 2,68 (m, 2H, CH_2) ; 2,85 (m, 2H, CH_2) ; 5,85 (s, 1H, NH_2) ; 7,12 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 24,95 ; 26,51 ; 27,40 ; 31,76 ; 32,13 ; 36,07 ; 38,35 ; 114,49 ; 117,72 ; 122,81 ; 147,53 ; 155,87 ; 161,11 ; 162,82.

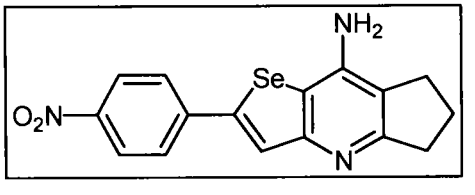
GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 322 [M^+], 307, 293, 277, 263, 227.

Analyse élémentaire : $C_{17}H_{22}N_2Se$:

Calculée : C, 59,81 ; H, 6,90 ; N, 8,72 ;

Trouvée : C, 59,65 ; H, 7,04 ; N, 8,87.

- **8-Amino-2-(4-nitrophényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (151)**



Rendement : 85% (Méthode A, 120 min).

86% (Méthode B, 1×10 min).

Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 286-288°C (CH_3CN).

IR (neat): 2922, 1590, 1562, 1511, 1337 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,08 (m, 2H, CH_2) ; 2,75 (m, 2H, CH_2) ; 2,85 (m, 2H, CH_2) ; 6,35 (s, 2H, NH_2) ; 7,95 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 8,11 (s, 1H, CH) ; 8,26 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,38 ; 27,50 ; 33,71 ; 115,20 ; 119,24 ; 124,39 ; 126,81 ; 127,90 ; 141,82 ; 143,59 ; 146,67 ; 146,98 ; 158,43 ; 164.43.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 248, 168.

Analyse élémentaire : $C_{15}H_{13}N_3O_2Se$:

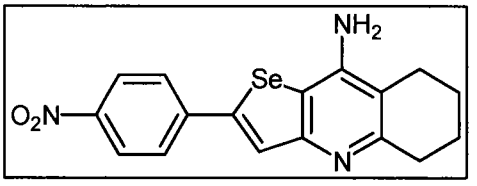
Calculée : C, 53,64 ; H, 3,66 ; N, 11,73 ;

Trouvée : C, 53,46 ; H, 3,85 ; N, 11,42.

- **9-Amino-2-(4-nitrophényl)-5,6,7,8-tetrahydrosélénophéno[3,2-*b*]quinoléine (152)**

Rendement : 95% (Méthode A, 120 min).

95% (Méthode B, 2×8 min).



Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 276-278°C (CH_3CN).

IR (neat): 2932, 1592, 1561, 1511, 1338 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,78 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,48 (m, 2H, CH_2) ; 2,76 (m, 2H, CH_2) ; 6,17 (s, 2H, NH_2) ; 7,96 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 8,10 (s, 1H, CH) ; 8,26 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,32 ; 22,56 ; 23,19 ; 32,68 ; 110,64 ; 118,39 ; 124,39 ; 126,86 ; 128,11 ; 141,85 ; 143,61 ; 146,70 ; 148,66 ; 155,30 ; 156,73.

Analyse élémentaire : $C_{17}H_{15}N_3O_2Se$:

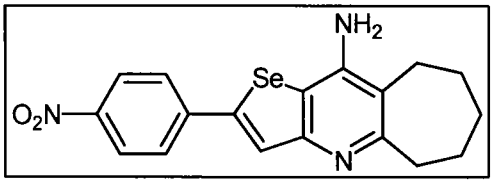
Calculée : C, 54,85 ; H, 4,06 ; N, 11,29 ;

Trouvée : C, 55,12 ; H, 4,30 ; N, 11,23.

- **10-Amino-2-(4-nitrophényl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (153)**

Rendement : 85% (Méthode A, 120 min).

88% (Méthode B, 1×8 min).



Aspect : cristaux bruns.

Point de fusion : 272-274°C (CH_3CN).

IR (neat): 2918 , 1591, 1560, 1514, 1338 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.57 (m, 4H, 2×CH_2), 1.78 (m, 2H, CH_2), 2.76 (m, 2H, CH_2), 2.82 (m, 2H, CH_2), 6.17 (s, 2H, NH_2), 7.95 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz), 8.10 (s, 1H, CH). 8.26 (d, 2H, 2×CH, *J*=7.5 Hz).

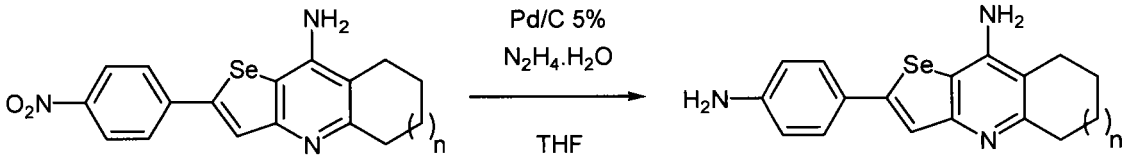
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 25.03, 26.42, 27.22, 29.82, 31.69, 115.94, 120.54, 124.41, 126.83, 128.25, 141.87, 143.67, 146.58, 147.74, 156.07, 162.38.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{17}N_3O_2Se$:

Calculée : C, 55.96; H, 4.44; N, 10.88;

Trouvée : C, 55.84 H, 4.59; N, 10.98.

6. Réduction des Amino-(4-nitrophényl)sélénophéno[2,3-e]pyridine



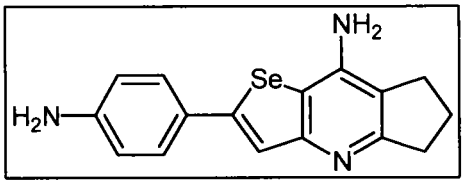
151 n=0
152 n=1
153 n=2

154 n=0
155 n=1
156 n=2

Mode opératoire général :

Dans un tricol de 50 mL équipé d'un réfrigérant et de bouchons, 60 mg de palladium sur charbon (5%) sont ajoutés à une solution de composé **151-153** (0,5 mmol, 1 éq.) dissous dans 10 mL d'éthanol absolu. L'hydrazine hydratée (1,35 mmol, 2,7 éq.) est ajoutée goutte à goutte à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux. Chaque heure est ajoutée 1,35 mmol d'hydrazine hydratée. Après quatre heures de chauffage, le milieu réactionnel est filtré sur célite, et rinçé avec 2 fois 20 mL d'éthanol, le filtrat est évaporé sous pression réduite et 30 mL d'eau sont ajouté. Le précipité qui apparaît est filtré sur büchner, lavé deux fois avec 10 mL d'eau et séché. Le produit est ensuite recristallisé dans l'éthanol.

- **8-Amino-2-(4-aminophényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (154)**



Rendement : 83%.

Aspect : cristaux oranges.

Point de fusion : 210-212°C.

IR (neat): 3338, 3209, 2949, 1604, 1562, 1502, 821cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,03 (m, 2H, CH_2) ; 2,73 (m, 2H, CH_2) ; 2,81 (m, 2H, CH_2) ; 5,47 (s, 2H, NH_2) ; 6,08 (s, 2H, NH_2) ; 6,58 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,33 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,48 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$): δ 22,41 ; 27,42 ; 33,64 ; 113,86 ; 113,92 ; 115,73 ; 119,96 ; 122,91 ; 126,98 ; 146,85 ; 148,50 ; 149,57 ; 159,22 ; 163,04.

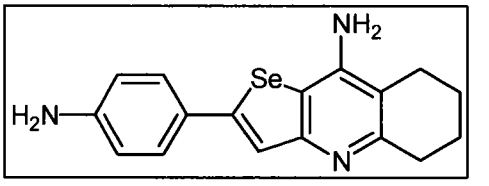
GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 329 [M^+], 313, 207.

Analyse élémentaire : $C_{16}H_{15}N_3Se$:

Calculée : C, 58,54 ; H, 4,61 ; N, 12,80 ;

Trouvée : C, 58,61 ; H, 4,68 ; N, 12,79.

- **9-Amino-2-(4-aminophényl)-5,6,7,8-tetrahydrosélénophéno[3,2-*b*]quinoléine (155)**



Rendement : 95%

Aspect : cristaux oranges.

Point de fusion : 208-210°C.

IR (neat): 3338, 3208, 2924, 2856, 1603, 1531, 1500 cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 1,76 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,48 (m, 2H, CH_2) ; 2,71 (m, 2H, CH_2) ; 5,48 (s, 2H, NH_2) ; 5,96 (s, 2H, NH_2) ; 6,58 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,33 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,45 (s, 1H, CH).

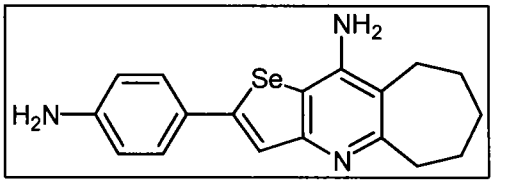
RMN ^{13}C (62,9 MHz, $CDCl_3$): δ 22,41 ; 22,60 ; 23,23 ; 32,35 ; 109,42 ; 113,85 ; 115,14 ; 119,83 ; 122,86 ; 127,04 ; 148,56 ; 148,65 ; 149,62 ; 153,83 ; 157,32.

Analyse élémentaire : $C_{17}H_{17}N_3Se$:

Calculée : C, 59,65 ; H, 5,01 ; N, 12,28;

Trouvée : C, 59,74 ; H, 5,32 ; N, 12,39.

- **10-Amino-2-(4-aminophényl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]sélénophéno[2,3-*e*]pyridine (156)**



Rendement : 70%

Aspect : cristaux oranges.

Point de fusion : 212-214°C.

IR (neat): 3341, 3193, 2916, 2847, 1601, 1529, 1500, 816cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,48 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,78 (m, 2H, CH_2) ; 2,71 (m, 2H, CH_2) ; 2,86 (m, 2H, CH_2) ; 5,47 (s, 2H, NH_2) ; 5,91 (s, 2H, NH_2) ; 6,58 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,33 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,45 (s, 1H, CH).

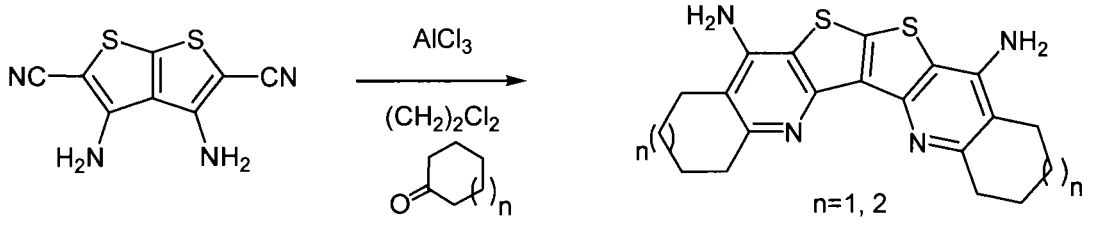
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 18,51 ; 24,95 ; 26,41 ; 27,29 ; 31,74 ; 113,75 ; 114,72 ; 117,12 ; 119,92 ; 123,66 ; 126,97 ; 147,77 ; 149,60 ; 150,42 ; 154,84 ; 160,86.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{19}N_3Se$:

Calculée : C, 60,67 ; H, 5,37 ; N, 11,79 ;

Trouvée : C, 60,62 ; H, 5,27 ; N, 11,84.

7. Synthèse des 5,8-diamino-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydroquino[2'',3'':4',5']thiéno[3',2':4,5]thiéno[3,2-b]quinoléines



157-158

Mode opératoire général :

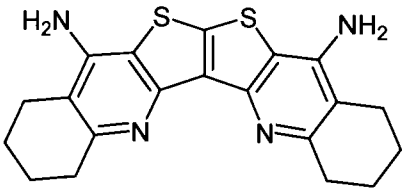
A une suspension d'$AlCl_3$ broyé (6,8 mmol, 3,4 éq.) dans le dichloroéthane sec (68 mL) sous atmosphère d'argon, le 3-amino-2-cyanothiophène (2 mmol, 1 éq.) et la cyclohéxanone (3,4 mmol, 3,4 éq.) sont additionnés. La solution est chauffée au reflux pendant 24 h et suivie par chromatographie sur couche mince. Si la réaction n'est pas complète, un excès de chlorure d'aluminium est ajouté. Une fois la réaction terminée, une solution de THF/eau (2 :1) est additionné à température ambiante. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, la solution est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de NaCl saturée et séchée avec du sulfate de sodium, filtrée et les solvants sont évaporés. Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans l'isopropanol.

- **5,8-Diamino-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydroquino[2'',3'':4',5']thiéno[3',2':4,5]thiéno[3,2-*b*]quinoléine (157)**

Rendement : 41%.

Aspect : solide brun.

Point de fusion : 270°C.



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,81 (m, 8H, 2×CH_2) ; 2,54 (m, 4H, 2×CH_2), 2,92 (m, 4H, 2×CH_2), 6,53 (s, 4H, 2×NH_2).

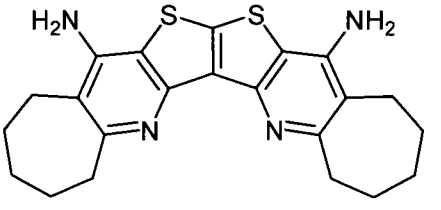
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 19.10 ; 22.56 ; 23.00 ; 31.95 ; 110.57 ; 113.72 ; 118.86 ; 143.18 ; 144.32 ; 149.03 ; 153.74.

- **6,9-Diamino-2,3,4,5,11,12,13,14-octahydro-1*H*,10*H*-cyclohepta[*b*]cyclohepta[5'',6'']pyrido[2'',3'':4',5']thiéno[3',2':4,5]thiéno[2,3-*e*]pyridine (158)**

Rendement : 57%.

Aspect : solide brun.

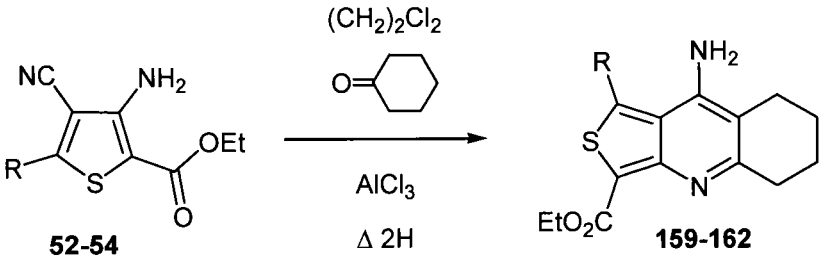
Point de fusion : 280°C



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,57 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,64 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,84 (m, 4H, 2×CH_2), 2,80 (m, 4H, 2×CH_2), 8,03 (s, 4H, 2×NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 18.42 ; 23.48 ; 27.65 ; 31.84 ; 32.07 ; 110.57 ; 113.20 ; 117.50 ; 144.12 ; 144.32 ; 148.77 ; 153.52.

8. Synthèse des 9-amino-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,4-*b*]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle.



52-54 **159-162**

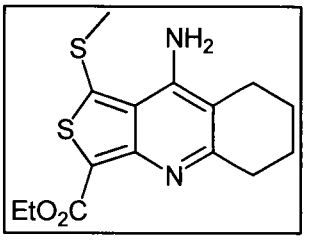
Le 3-amino-4-cyanothiophène (2 mmol, 1 éq.) et la cyclanone (2,2 mmol, 1,1 éq.) sont dissous dans 50 mL de dichloroéthane. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorure d'aluminium broyé (4 mmol, 2 éq.) est additionné. La solution est chauffée au reflux pendant 2 h puis refroidie jusqu'à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, le précipité est filtré sur fritté, lavé deux fois avec 25 mL d'eau. Le produit obtenu est recristallisé à chaud dans l'éthanol.

- **9-Amino-1-(méthylsulfanyl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,4-*b*]quinoléine-3-carboxylate (159)**

Rendement : 96 %.

Aspect : cristaux jaunes.

Point de fusion : 152°C (déc).



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,27 (t, 3H, CH_3, J=7,5 Hz) ; 1,76 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,44 (m, 2H, CH_2) ; 2,74 (m, 4H, 2×CH_2) ; 4,23 (qd, 2H, CH_2, J = 7,5 Hz) ; 6,56 (s, 2H, NH_2).

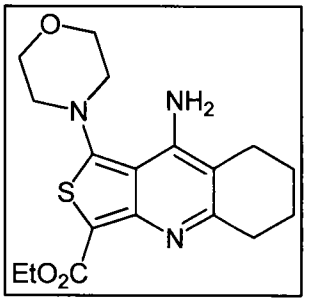
RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 14,37 ; 22,24 ; 22,30 ; 22,42 ; 22,91 ; 34,32 ; 59,80 ; 105,95 ; 115,45 ; 123,31 ; 135,10 ; 145,94 ;151,19 ; 160,04 ; 162,69.

- **9-Amino-1-(4-morpholinyl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,4-*b*]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle (160)**

Rendement : 87%

Aspect : cristaux jaunes.

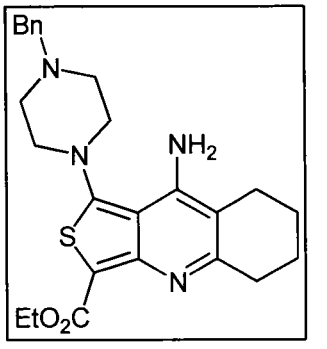
Point de fusion : 160°C (déc).



RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,26 (t, 3H, CH_3, J=7,5 Hz) ; 1,75 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,43 (m, 2H, CH_2) ; 2,52 (m, 2H, CH_2) ; 2,70 (m, 4H, 2×CH_2) ; 3,82 (m, 4H, 2×CH_2) ; 4,20 (qd, 2H, CH_2, J = 7,5 Hz) ; 6,56 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 14.49 ; 22.39 ; 22.60 ; 22.71 ; 34.29 ; 55.16 ; 65.59 ; 104.58 ; 105.08 ; 115.30 ; 145.73 ; 150.67 ; 157.21 ; 160.80 ; 162.53.

- **9-Amino-1-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,4-*b*]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle (161)**



Rendement : 87 %. (Méthode A : 60 mL de $(CH_2)_2Cl_2$).

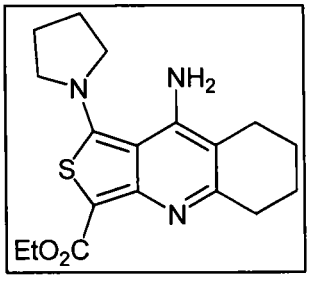
Aspect : cristaux jaunes.

Point de fusion : 164°C.

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,25 (t, 3H, CH_3, J=7,5 Hz) ; 1,75 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,41 (m, 2H, CH_2) ; 2,49 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,67 (m, 2H, CH_2) ; 3.42 (m, 4H, 2×CH_2) ; 3,56 (s, 2H, CH_2) ; 4,20 (qd, 2H, CH_2, J = 7,5 Hz) ; 6,59 (s, 2H, NH_2) ; 7.31 (m, 5H, 5×CH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 14.58 ; 22.67 ; 22.82 ; 34.69 ; 53.23 ; 55.63 ; 60.36 ; 62.80 ; 105.41 ; 116.16 ; 127.34 ; 127.53 ; 128.44 ; 129.00 ; 136.98 ; 137.49 ; 145.98 ; 150.42 ; 157.30 ; 162.18 ; 176.79.

- **9-Amino-1-(1-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,4-*b*]quinoléine-3-carboxylate (162)**



Rendement : 95 %.

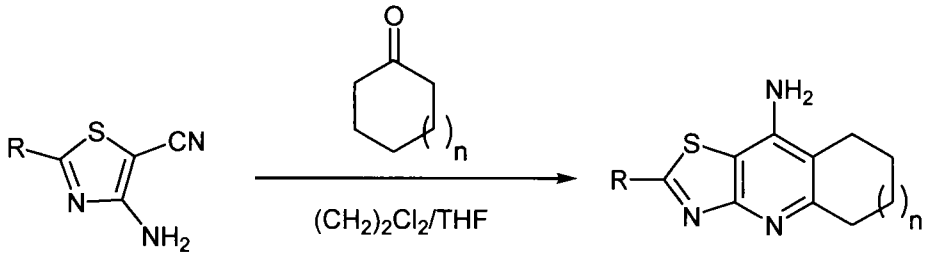
Aspect : cristaux jaunes.

Point de fusion : 150°C (déc).

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,27 (qd, 3H, CH_3, J = 7,5 Hz), 1,77 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,99 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,45 (m, 2H, CH_2) ; 2,72 (m, 2H, CH_2) ; 3,24 (m, 4H, 2×CH_2) ; 4,19 (t, 2H, CH_2, J = 7,5 Hz) ; 6,47 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 14,56 ; 22,38 ; 22,51 ; 22,68 ; 24,52 ; 33,65 ; 55,66 ; 58,95 ; 99,02 ; 104,23 ; 112,88 ; 131,35 ; 147,24 ; 150,95 ; 157,76 ; 161,01.

9. Synthèse des analogues thiazoliques de la Tacrine



163-174

n= 0, 1, 2

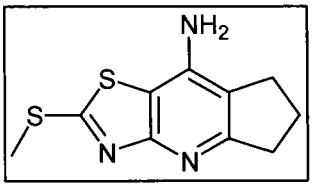
Méthode A :

Le 4-amino-5-cyano-1,3-thiazole (2 mmol, 1 éq.) et la cyclanone (2,8 mmol, 1,4 éq.) sont dissous dans un mélange dichloroéthane/THF. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorure d'aluminium broyé (4 mmol, 2 éq.) est additionné. La solution est chauffée au reflux pendant 2 h puis refroidie jusqu'à température ambiante. Un excès de chlorure d'aluminium est ajouté. (2 mmol, 1,7 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux deux heures supplémentaires. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, le précipité est filtré sur fritté, lavé deux fois avec 25 mL d'eau et deux fois avec 10 mL d'éther éthylique. Le produit obtenu est recristallisé à chaud dans l'acétonitrile.

Méthode B :

Le 4-amino-5-cyano-1,3-thiazole (1 mmol, 1 éq.) et la cyclohexanone (1,4 mmol, 1,4 éq.) sont dissous dans un mélange dichloroéthane/THF. Après 5 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorure d'aluminium broyé (2 mmol, 2 éq.) est additionné. La solution est chauffée au reflux au micro ondes pendant 8-16 minutes entre 100 et 150 W en mode power time. Un excès de chlorure d'aluminium est ajouté. (2 mmol, 2 éq.) si la réaction n'est pas terminée et réchauffée au micro-ondes à même puissance. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % (50 mL) est ajoutée. Après avoir agité pendant 30 minutes, le précipité est filtré sur fritté, lavé deux fois avec 12 mL d'eau et deux fois avec 5 mL d'éther éthylique. Le produit obtenu est recristallisé à chaud dans l'acétonitrile.

- **8-Amino-2-(méthylsulfanyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b][1,3]thiazolo[5,4-*e*]pyridine (163)**



Rendement : 96 %. (Méthode A : 60 mL de $(CH_2)_2Cl_2$).

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 266°C (déc).

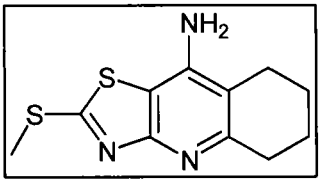
IR (neat): 3320, 3205, 1641, 1563 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,03 (q, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 2,72 (t, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 2,73 (s, 3H, CH_3) ; 2,82 (t, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 6,34 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 15,31 ; 22,33 ; 27,26 ; 33,98 ; 109,65 ; 114,42 ; 144,87 ; 163,75 ; 164,72 ; 167,66.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 237 (100), 204 (19), 191 (28).

- **9-Amino-2-(méthylsulfanyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]thiazolo[4,5-*b*]quinoléine (164)**



Rendement : 77 %. (Méthode A : 60 mL de $(CH_2)_2Cl_2$).

93 % (Method D: 20 mL of $(CH_2)_2Cl_2$ + 5 mL of THF, 6 mmol d'$AlCl_3$, 150 W, 3×8 min)

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 215°C.

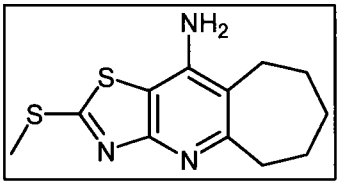
IR (neat): 3318, 3206, 1643, 1571, 1541 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 21,76 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,45 (m, 2H, CH_2) ; 2,73 (m, 5H, CH_2 + CH_3) ; 6,22 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 15,27 ; 22,26 ; 22,52 ; 23,14 ; 32,72 ; 109,06 ; 110,06 ; 146,87 ; 154,57 ; 162,50 ; 168,10.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 251 (100).

- **10-Amino-2-(méthylsulfanyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b][1,3]thiazolo[5,4-*e*]pyridine (165)**



Rendement : 87 %. (Méthode A : 60 mL de $(CH_2)_2Cl_2$).

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 234°C.

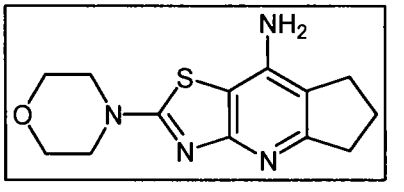
IR (neat): 3323, 3202, 1645, 1564, 1543 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.52 (m, 4H, 2×CH_2) ;1.76 (m, 2H, CH_2) ; 2.72 (m, 5H, CH_2 + CH_3) ; 2.88 (m, 2H, CH_2) ; 6.22 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 15.35 ; 24.71 ; 26.30 ; 27.16 ; 31.68 ; 31.80 ; 110.76 ; 115.37 ; 146.03 ; 161.79 ; 161.89 ; 167.78.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 265 (100), 250 (19), 236 (28)..

- **8-Amino-2-(4-morpholinyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b][1,3]thiazolo[5,4-*e*]pyridine (166)**



Rendement : 98 %. (Méthode A : 50 mL de THF).

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 311°C.

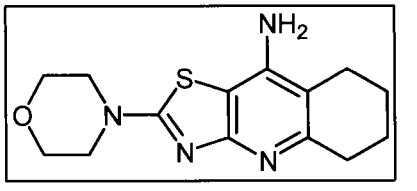
IR (neat): 1628, 1569, 1534 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2,03 (q, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 2,68 (t, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 2,74 (t, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 3,47 (t, 4H, 2×CH_2, *J*=5,0 Hz) ; 3,72 (t, 4H, 2×CH_2, *J*=5,0 Hz) ; 6,01 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,22 ; 27,28 ; 33,94 ; 47,55 ; 65,41 ; 104,13 ; 112,98 ; 144,68 ; 162,06 ; 164,13 ; 168,28.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 276 (100), 219 (100), 190 (15).

- **9-Amino-2-(4-morpholinyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]thiazolo[4,5-*b*]quinoléine (167)**



Rendement : 98 %. (Méthode A : 50 mL de THF).

93 % (Method D: 20 mL of $(CH_2)_2Cl_2$ + 5 mL of THF, 4 mmol $AlCl_3$, 100 W, 2×16 min)

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 318°C.

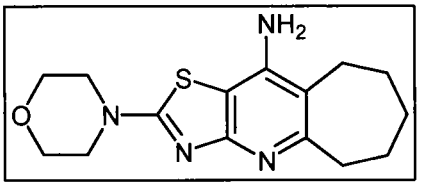
IR (neat): 3302, 3209, 1629, 1567, 1532 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,72 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,41 (m, 2H, CH_2) ; 2,63 (m, 2H, CH_2) ; 3,48 (t, 4H, 2×CH_2, *J*=5,0 Hz) ; 3,72 (t, 4H, 2×CH_2, *J*=5,0 Hz) ; 5,87 (s, 2H, NH_2)

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,45 ; 22,68 ; 23,01 ; 32,61 ; 47,60 ; 65,42 ; 104,05 ; 108,76 ; 146,45 ; 153,14 ; 162,03 ; 168,30.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 290 (100), 233 (88), 204 (17).

- **10-Amino-2-(4-morpholinyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b][1,3]thiazolo[5,4-*e*]pyridine (168)**



Rendement : 92 %. (Méthode A : 50 mL de THF).

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 314°C.

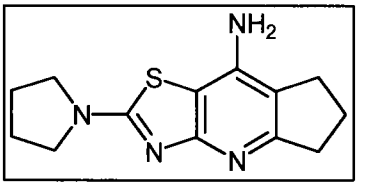
IR (neat): 1633, 1565, 1526 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,51 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,75 (m, 2H, CH_2) ; 2,65 (m, 2H, CH_2) ; 2,80 (m, 2H, CH_2) ; 3,47 (t, 4H, 2×CH_2, *J*=5,0 Hz) ; 3,72 (t, 4H, 2×CH_2, *J*=5,0 Hz) ; 5,87 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 24,69 ; 26,38 ; 27,37 ; 31,81 ; 40,48 ; 47,70 ; 65,40 ; 105,53 ; 114,03 ; 145,70 ; 160,47 ; 161,32 ; 168,32.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 304 (100), 247 (63).

- **8-Amino-2-(1-pyrrolidinyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b][1,3]thiazolo[5,4-*e*]pyridine (169)**



Rendement : 98 %. (Méthode A : 50 mL de THF).

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 369°C.

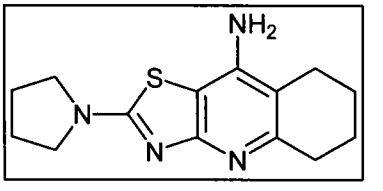
IR (neat): 1632, 1573, 1535 cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,99 (m, 6H, 3×CH_2) ; 2,67 (t, 4H, 2×CH_2, J=5,0 Hz) ; 2,72 (t, 4H, 2×CH_2, J=5,0 Hz) ; 3,47 (t, 4H, 2×CH_2, J=5,0 Hz) ; 3,43 (m, 4H, 2×CH_2) ; 5,91 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,24 ; 24,79 ; 27,25 ; 33,96 ; 67,22 ; 104,10 ; 112,35 ; 144,54 ; 161,71 ; 164,13 ; 164,92.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 260 (100), 232 (42), 205(74), 55(19).

- **9-Amino-2-(1-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]thiazolo[4,5-*b*]quinoléine (170)**



Rendement : 95 %. (Méthode A : 50 mL de THF).

80 % (Méthode B: 20 mL of $(CH_2)_2Cl_2$ + 5 mL of THF, 4 mmol $AlCl_3$, 100 W, 2×16 min).

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 346°C.

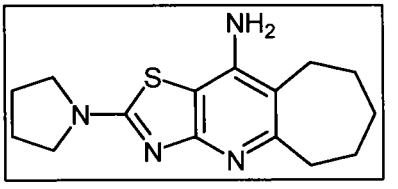
IR (neat): 1629, 1576, 1522 cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,73 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,98 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,40 (m, 2H, CH_2) ; 2,62 (m, 2H, CH_2) ; 3,43 (m, 4H, 2×CH_2) ; 5,77 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,51 ; 22,73 ; 22,95 ; 25,06 ; 32,62 ; 48,79 ; 104,07 ; 108,16 ; 146,27 ; 152,76 ; 162,06 ; 164,14.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 274 (100), 246 (45), 219 (49), 70 (12).

- **10-Amino-2-(1-pyrrolidinyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b][1,3]thiazolo[5,4-*e*]pyridine (171)**



Rendement : 97 %. (Méthode A : 50 mL de THF).

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 336°C.

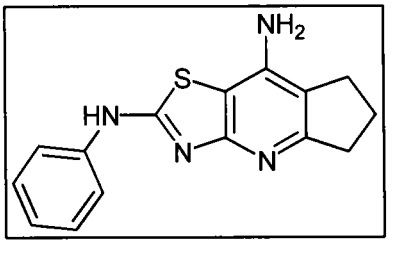
IR (neat): 1630, 1571, 1524 cm^{-1}

RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,50 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,75 (m, 2H, CH_2) ; 1,99 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,63 (m, 2H, CH_2) ; 2,78 (m, 2H, CH_2) ; 3,41 (t, 4H, 2×CH_2, *J*=5,0 Hz) ; 5,77 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 24,69 ; 25,07 ; 26,40 ; 27,44 ; 31,87 ; 40,48 ; 48,82 ; 105,47 ; 113,42 ; 145,57 ; 160,10 ; 162,06 ; 164,18.

GC/MS (EI, 70 eV): *m/z* = 288 (100), 273 (16), 260 (44), 233 (25).

- **8-Amino-2-anilino-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b][1,3]thiazolo[5,4-*e*]pyridine (172)**



Rendement : 85 %. (Méthode A : 50 mL de $(CH_2)_2Cl_2$ + 10 mL de THF).

Aspect : cristaux oranges.

Point de fusion : 274°C.

IR (neat): 1623, 1564, 1526 cm^{-1}

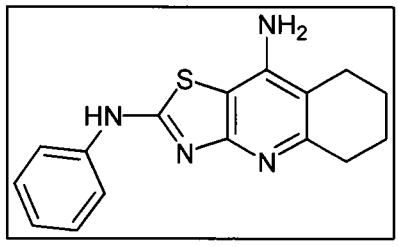
RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2.01 (q, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 2.70 (t, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 2.77 (t, 2H, CH_2, *J*=7,5 Hz) ; 6.01 (s, 2H, N*H*$_2$) ; 6.97 (t, 1H, CH, *J*=7,5 Hz) ; 7.31 (t, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7.73 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 10.50 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,26 ; 27.32 ; 33.89 ; 103.82 ; 113.48 ; 117.88 ; 121.67 ; 128.80 ; 144.60 ; 161.90.

- **9-Amino-2-anilino-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]thiazolo[4,5-*b*]quinoléine (173)**

Rendement : 80 %. (Méthode A : 50 mL de $(CH_2)_2Cl_2$ + 10 mL de THF).

79 % (Méthode D: 20 mL de $(CH_2)_2Cl_2$ + 5 mL de THF, 4 mmol $AlCl_3$, 100 W, 2×16 min).



Aspect : cristaux oranges.

Point de fusion : 280°C.

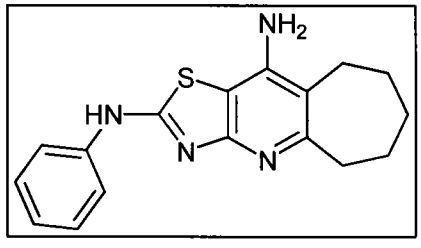
IR (neat): 1617, 1563, 1519 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,75 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,43 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,68 (m, 2H, CH_2) ; 5,99 (s, 2H, NH_2) ; 7,00 (t, 1H, CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,33 (t, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 7,76 (d, 2H, 2×CH, *J*=7,5 Hz) ; 10,48 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 22,45 ; 22,69 ; 23,07 ; 32,56 ; 103,76 ; 109,44 ; 117,77 ; 121,83 ; 128,80 ; 140,73 ; 146,48 ; 153,05 ; 16,73 ; 161,87.

- **10-Amino-2-anilino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b][1,3]thiazolo[5,4-*e*]pyridine (174)**

Rendement : 97 %. (Méthode A : 50 mL de $(CH_2)_2Cl_2$ + 10 mL de THF).



Aspect : cristaux oranges.

Point de fusion : 275°C.

IR (neat): 1634, 1564, 1542 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1,50 (m, 4H, 2×CH_2) ; 1,75 (m, 2H, CH_2) ; 1,99 (m, 4H, 2×CH_2) ; 2,63 (m, 2H, CH_2) ; 2,78 (m, 2H, CH_2) ; 3,41 (t, *J*=5,0 Hz, 4H, 2×CH_2) ; 5,77 (s, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62,9 MHz, DMSO-d_6): δ 24,75 ; 26,39 ; 27,34 ; 31,84 ; 40,48 ; 105,23 ; 114,73 ; 117,71 ; 121,81 ; 128,82 ; 140,71 ; 140,71 ; 145,73 ; 160,38 ; 161,17 ; 161,67.

Références

[1] (a) Muijlwijk-Koezen, J.E.; Timmerman, H.; Goot, H.; Menge, Wiro M.P.B.; Kuenzel, J.F.; Groote, M.; IJzerman, J.P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2227. (b) Barchechath, S.D.; Tawatao, R.I.; Corr, M.; Carson, D.A.; Cottam, H.B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6409.

[2] Harris, N.V.; Smith, C.; Bowden, K. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 434.

[3] Mizuno, T.; Iwai, T.; Ishino, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *35*, 7073.

[4] McKenna, M.T.; Proctor, G.R.; Young, L.C.; Harvey, A.L *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516.

[5] Augry, F.; Darchy, J.; De Rotou, J.; Gulefi, M.C.; Forette, F. *J. Pharm. Clin.* **1997**, *16*, 183.

[6] Kirsch, G.; *Thèse d'État*, Université de Metz **1985**, 50.

[7] Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60*, 119.

[8] (a) Arnold, Z.; Sorm F. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1958**, *23*, 452. (b) Arnold, Z.; Zemlicka, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1959**, *24*, 2385.

[9] (a) Kirsch, G.; Prim, D.; Leising, F.; Mignani, G. *J. Heterocyclic. Chem.* **1994**, *31*, 1005. (b) Prim, D.; Joseph, D.; Kirsch, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *91*, 137.

[10] (a) Liebscher, J.; B.; Hartmann, H. *Synthesis.* **1979**, 241. (b) Schelborn, H.; Frischleder, H.; Hauptmann, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4315.

[11] Prim, D.; Fuss, A.; Kirsch, G.; Silva, A. M. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2, **1999**, 1175.

[12] Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915.

[13] Vo-Quang; *Ann.Chim.(Paris)* **1962**, *7*, 795.

[14] Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis,* **2002**, *8*, 1096.

[15] Migianu, E.; *Thèse*, Université de Metz **2002.**

[16] Friedrich, K.; Wallensfels, K.; *In The Chemistry of Cyano Group*; Rappoport, Z.; Ed.; Wiley-Inter Science New York, **1970**.

[17] Mowry, D.T. Chem. Rev. **1948**, *42*, 250.

[18] (a) Miller, M.; Loundon, G. J. Org. Chem. **1975**, *40*, 126. (b) Fizet,C.; Streith, J. Synthesis **1979,** 112. (c) Fizet, C.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **1974,** *15*, 3187. (d) Olah, G.A.; Keumi, T. *Synthesis* **1979**, 112. (e) Sosnovsky, G.; Krogh, J.A.; Umhoefer, S. *Synthesis* **1979**, 722.

[19] Saednya, A. *Synthesis* **1982**, 190.

[20] Sampath Kumar, H.M.; Subba Reddy, B.V.; Tirupathy Reddy, P.; Yadav, J.S. *Synthesis* **1999**, 586.

[21] Hartmann, H. *Synthesis* **1984**, 275.

[22] Fiesselmann, H. *Angew. Chem.* **1959**, 377.

[23] Huddleston, P.; Barker, J. *Synthetic Communications*, **1979**, *9*, 731.

[24] (a) L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 757. (b) Romagnoli, R.; Baraldi, P.G.; Remusat, V.; Carrion, M.D.; Cara, C.L.; Preti, D.; Fruttarolo, F.; Pavani, M. G.; Tabrizi, M.A.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Balzarini, J.; Mary, A.J.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6425. (c) Hertzog, D.L.; Al-Barazanji, K.A.; Bigham, E.C.; Bishop, M.J.; Britt, C.S.; Carlton, D.L.; Cooper, J.P.; Daniels, A.J.; Garrido, D.M.; Goetz, A.S.; Grizzle, M.K.; Yu C. Guo, Handlon, A.L.; Ignar, D.M.;Morgan, R.O; Peat, A.P.; Tavares, F.X.; Zhou, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4723. (d) Andersen, H.S.; Olsen, O.H.; Iversen, L.F.; Soerensen, A.L.P.; Mortensen, S.B.; Christensen, M.S.; Branner, S.; Hansen, T.K.; Lau, J.F.; Jeppesen, L.; Moran, E.J.; Su, J.; Bakir,F.; Judge, L.; Shahbaz, M.; Collins, T.; Vo, T.; Newman, M.J.; Ripka, W.C.; Møller, N.P.H. J. *Med. Chem.* **2002**, *45*, 4443.

[25] Mathias, E.; Shimanski, M. *J.Chem. Soc.* **1981**, 569.

[26] Vega, S.; Gil, M.S. *J. Heterocyclic. Chem.* **1991**, *28*, 945.

[27] Ren, W.Y.; Rao, K.V.B, Klein, R.S. *J. Heterocyclic. Chem.* **1986**, *23*, 1757.

[28] Lim, M.I; .Ren, W.Y.; Klein, R.S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4594.

[29] Gewald, K.; Hain, U. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 455.

[30] Gomper, R. Angew Chem. **1961**, *73*, 537

[31] Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 1027

[32] (a) Rheinbolt, H. Houben-Weyl, *Methoden der oganischen Chemie, Schwefel-, Selen-, Tellur-Vrebindungen*, Muller E., éd., Georg Thiem Verlag, Stuttgart, **1967**, Vol. IX. (b) Klayman, D.L.; Günther, W.H.H *Organic selenium compounds: Their Chemistry and Biology*, éd. John Wiley & Sons Inc., Chichester, **1973.** (c) Paulmier, C. *Séelenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Baldwin J.E., éd: Pergamon Press, Oxford, **1986**, Vol 4. (d) Patai, S.; Rappoport Z. *The chemistry of Organic Selenium and Tellurium*

Compounds, éd. John Wiley and Sons Inc, Chischester, **1987**, Vol. 2. (e) Mugesh, G.; Du Mont, W.W.; Sies, H.*Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125 (f) Sharpless, K.B.; Gordon, K.M., Lauer, R.F.; Patrick, D.W.; Singer, S.P.; Young, M.W.; *Chem Scr.* **1975**, *8A*, 9.

[33] Suzuki, K.T; Tsuji, Y.; Ohta, Y.; Suzuki, N. *Toxicol. Appl. Pharm.* **2008**, *227*, 76.

[34] (a) Ip, C.; Lisk, D.J. *Carcinogenesis* **1996**, *15*, 1881. (b) Lu, J.; Pei, H.; Ip, C.; Lisk, D.J. *Carcinogenesis* **1996**, *17*, 1903.

[35] Arnault, J.; Auger, J. *J. Chromatogr. A* **2006**, *1112*, 23.

[36] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *SynLett.* **2003**, 855.

[37] Sommen, G. *Thèse* Université de Metz, **2003.**

[38] Dyachenko, V.D.; Sharanin, Yu.A.; Shestopalov, A.M.; Rodinovskaya, L.A.; Turov, A.V. *J.Gen.Chem.USSR* **1990,** *60*, 2131.

[39] (a) Dyachenko, V. D.; Sharanin, Yu. A. *J.Gen.Chem.USSR* **1991**, *61*, 861. (b) Litvinov, V.P; Mortikov, V.Y.; Sharanin, Y.A.; Shestopalov, A.M. *Synthesis*, **1985**, 98.

[40] (a) Brandsma, L.; Wijers, H.E. Recl. Trav. Chim. **1963**, 82, 68. (b) Bird, M.L.; Challengers, F. *J.Chem. Soc.* **1942**, 570. (c) Klayman, D.L.; Griffin, T.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197. (d) Gladysz, J.A.; Hornby, J.L.; Garbe, J.E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1204. (e) Bergman, J.; Engman, L. *Synthesis*, **1980**, 569.

[41] (a) Cagniant, P.; Perin, P.; Kirsch, G., Cagniant, D. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1973**, *277*, 37. (b) Cagniant, P.; Perin, P.; Kirsch, G., Cagniant, D. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1974**, *279*, 851.

[42] Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2008**, 1600.

[43] Peters, D.; Hörnfeldt, A.B; Gronowitz, S. *J. Heterocyclic. Chem.* **1990**, *27*, 2165.

[44] Kukolja, S.; Draheim, S.E.; Graves, B.J.; Hunden, J. Pfeil L.; Cooper, R.D.G; Ott, J.L.; Couter, F.T. *J.Med. Chem.* **1995**, *28*, 1896.

[45] Fabre, D.; Farge, D.; James, C. DE 2,703,624; **1976**; *Chem Abstr.*, 87, 168000v.

[46] (a) Briel, D. *Pharmazie* **1990,** *45*, 895. (b) Rudorf, W.D.; Köditz, J.; Tersakian, A. Chatterjee, S.K. *Liebiegs. Ann. Chem.* **1992**, 387. (c) El-Shafei, A.K.; El-Saghier, A.M.M.; Sultan, A.; Soliman, A.M. *Phosphorus Sulfur* **1992**, *72*, 73. (e) El-Shafei, A.K.; Abdel-Ghany, A.H.; Sultan, A.; El-Saghier, A.M.M. *Phosphorus Sulfur* **1992**, *72*, 15. (f) El-Saghier, A.M.M Bull. *Chem. Soc. Jpn.* **1993,** *23*, 2704.

[47] Prim. D.; Kirsch, G. *J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2603.

[48] Comel, A.; Kirsch, G. J. *Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 1167.

[49] (a) Khalil, Z.H.; Yanni, A.S.; Gaber, A.M.; Abdel-Mohsen, Sh.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *162*, 65. (b) Fuentes, J.; Molina, J.L.; Pradera, M.A. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2517. (c) Chiba, T.; Sato, H.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *37*, 2480. (d) El-Shafei, A.K.; Abdel-Ghany, H.A.; Sultan, A.A.; El-Saghier, A.M.M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992,** *73*, 15. (e) Luteijn, J.M.; Dolman, H.; Wals, H.C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5921. (f) Chiba, T.; Sato, H.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3548.

[50] (a) Gewald, K.; Hain, U.; Schmidt, M.; *J. Prakt. Chem.* **1986,** *328*, 459. (b) Fedorov, A.E.; Shestopalov, A.M.; Belyakov, P.A. *Russ. Chem. Bl.* **2003**, *52,* 2063.

[51] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557.

[52] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synlett* **2001**, 1731.

[53] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis* **2003**, 735.

[54] Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 257.

[55] (a) Kolb. M. *Synthesis*, **1990**, 171. (b) Tominaga, Y. *J. Heterocyclic. Chem.* **1989,** *26*, 1167. (c) Yokoyama M., Togo, H.; Kondo, S. *Sulfur Reports* **1990**, *10,* 23.

[56] (a) Gupta, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6633. (b) Gupta, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2561. (c) Gupta, A. K.; Ila, H.;Junjappa, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3703. (d) Singh, O.M.; Junjappa, H. Ila, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1997**, 3561. (e) Barun, O.; Patra, P.K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3797. (f) Kishore, K., Reddy, K.R; Suresh, J.R.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7645. (g) Basveshwar Rao, M.V.; Syam Kumar, U.K.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11563 (h) Mehta, B.K.; Nandi, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12843. (i) Barun, O.; Mohanta, P.K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synlett* **2000**, 653.

[57] (a) Yokoyama, M.; Tohnishi, M.; Kurihara, A.; Imamoto, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1933. (b) Tominaga, Y.; Honkawa, Y.; Hara, M.; Hosomi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 775. (c) Pohl, M.; Bechstein, U.; Paetzel, M.; Liebscher, J.; Jones, P.G. *J. Prakt. Chem.* **1992**, *334*, 630. (d) Hosomi, A.; Miyashiro, Y.; Yoshida, R.; Tominaga, Y.i; Yanagi, T.u; Hojo, M. *J. Org. Chem.* **1990,** *55*, 5308.

[58] Stephensen, H.; Zaragoza, F.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6096.

[59] (a)Masquelin, T.; Obrecht, D. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 153. (b) Zabriskie, T. M.; Mayne, C. L.; Ireland, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7919. (c) Hara, M.; Asano, K.; Kawamoto, I.; Takiguchi, I.;Katsumata, S.; Takahashi, K.; Nakano, H. J. *J. Antibiot.* **1988**, *42*, 1768. (d) Crews, P.; Kakou, Y.; Quinoa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4365 (d) Metzger, J. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley: New York, 1979; p 34. (e) Metzger, J. V. *In Thiazoles and their Benzo Derivatives*, Potts, K. T., Ed.; Pergamon: New York, 1984; Vol. 6.

[60] (a) Walek, W.; Pallas, M.; Augustin.M. *Tetrahedron,* 1976, 32, 623. (b) Wobig, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *764*,125.

[61] (a) Timmons, R.J.; Wittenbrook, L.S. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 1566. (b) Buckman, J.; Pera, J.D.; Appling, J.W. U.S. Patent 2 881 071, 1959 *Chem. Abstr.*, **1959**, *53*, 20678d (c) Yokoyama, M.; Kumata, K.; Yamada, N.; Noro, H.; Sudo, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2309. (d) Suyama, T.; Suzuki, N.; Nishimura, M.; Saitoh, Y.; Ohkoshi, H.; Yamaguchi, J.I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 873. (e) Elgemeie, G.H.; Sood, S.A. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 743. (f) Alqaradawi, S.Y.; Elgemeie, G.H. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 805.

[62] (a) Gewald, K.; Schaefer, H.; Eckert, K.; Jeschke, T. *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 206. (b) Gruner, M.; Rehwald, M.; Eckert, K.; Gewald, K. *Heterocycles* **2000**, 53, 2363. (c) Walczynski, K.; Zuiderveld, O.P.; Timmerman, H. *Eur. J. Med. Chem.*. **2005**, 40, 15. (d) Seybold, G.; Eilingsfeld, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *9*, 1271. (e) Eilingsfeld, H.; Swybold G. DE 2713573; **1978**

[63] (a) Ried, W.; Kuhnt, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *4*, 780-784; (b) Ried, W.; Broft, G.W.; Bats, J.W. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1547 (c) Ried, W.; Kuhnt *Synthesis* **1987**, *10*, 940.

[64] Lee, I.Y.; Lee, J.Y.; Lee, H.J.L.; Gong, Y.D. *Synlett* **2005**, 2483.

[65] Gewald, K.; Hain, U. *J. Prakt. Chem.* **1975**, *317*, 329.

[66] (a) Franck, R.; Gilligan, J-M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*; 222. (b) Bornstein, J.; Reid, W.; Torres, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2760. (c) Bruckle, D., Cantello, B.; Smith, H.; Spicer, B. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 726.

[67] McQuaid, L. A.; Smith, E. C. R.; Lodge, D.; Pralon, E.; Wikel, J. H.; Calligaro, D.O.;O'Malley, P.J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3423.

[68] (a) Buchstaller, H.-P.; Siebert C. D.; Lyssy, R. H.; Ecker, G.; Krug, M.; Berger, M. L.; Gottschlich, R.; Noe. C. R. *Sci. Pharm.* **2000**, *68*, 3-14. (b) Buchstaller, H.-P.; Siebert, C. D.; Lyssy, R. H.; Frank, I.; Duran, A.; Gottschlich, R.; Noe, C. R. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 279-293. (c) Noe, C. R.; Buchstaller,H.-P.; Siebert C. D. *Pharmazie* **1996**, *51*, 833-836.

[69] Buschtaller, H-P.; Siebert, C.; Steimetz, R.; Frank, A.; Berger, M.; Gottschlisich, R.; Leibrock, J.; Krug, M.; Steinhilber, D.; Noe, C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 864.

[70] (a) Lee, D-J.; Kim, K. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 4867. (b) Baker, J.M.; Huddelston, P.R; Chadwick, N.; Keenan, G.J. *J. Chem. Res. Synop.* **1980**, 6-7.

[71] Genevois-Borella, A.; Vuilhorgne, M.; Mignani, S. Heterocycles, **2002**, *57*, 317.

[72] Rodinovskaya, L.; Shestopalov, A.; Gromova, Shestopalov, A. *Synthesis* **2006**, 2357.

[73] (a) Dunn, A.D.; Norrie, R. *J. Prakt. Chem.* **1992**, *334*, 483. (b) Shestopalov, A.A.; Gromova, A.V.; Rodinovskaya, L A.; Nikishin, K.G.; Litvinov, V.P.; Shestopalov, A. *Russ. Chem. Bl.* **2004**; *53*, 2353. (c) Moryashova, S.I.; Salamandra, L.K.; Fedorov, A.E.; Rodinovskaya, L.A.; Shestopalov, A.M.; Semenov, V.V. *Russ. Chem. Bl.***1998**, *47*, 357.

[74] Rodinovskaya, L.A.; Shestopalov, A.M. *Russ. Chem. Bl.* **2000**, *49*, 348

[75] Aadil, M.; Kirsch, G. Phosphorus, Sulfur and Silicon **1993**, *82*, 91.

[76] (a) Mariella, R.; Cope, A.; Krueger, J.; Marshall, D.; *Organic Syntheses* **1963**, *4*, 210. (b) Hardtmann, G. E.; Huegi, B.; Koletar, G.; Kroin, S.; Ott, H.; *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 636.

[77] Kaminski, T. *Thèse*, Université de Metz, **2007.**

[78] Hallas, G.; Towns, A. D. *Dyes and Pigments.* **1997**, *3*, 219

[79] (a) Wright, J.B; *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 397. (b) Preston, P.N. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 279.

[80] Yang, D.; Fokas, D.; Li, J.; Libing, Y.; Baldino, C.M. *Synthesis*, **2005**, 47

[81] (a) Spasov, A.A.; Yozhitsa, I.N.; Bugeava, L.I.; Anisimova, V.A. *Pham. Chem. J.* **1999**, *33*, 232. (b) Preston, P.N. *In the Chemistry of Heterocyclic compounds, Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic compounds*, Vol 40, Part 2; John Wiley & Sons: New York, **1980**, Chap. 10.

[82] Borza, I.; Bozo, E., Barta-Szalaï, G.; Kiss, C., Tarkani, G.; Demeter, A., Gati, T.; Hada, V.; Kolok, S.; Gere, A.; Fodor, L.; Nagy, J.; Gagoczy, K.; Magdo, I.; Bela, A.; Fetter, J.; Bertha, F., Kerserü, G.M.; Horvath, C.; Farkas, S.; Greiner, I.; Domany, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50,* 901.

[83] Fishwick, B. R.; Rowles, D. K.; Stirling, C.J.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1; **1986**; 1171.

[84] Thomae, D.; Rodriguez Dominguez, J.C.; Kirsch, G.; Seck, P. *Tetrahedron* **2008**, *64,* 3232.

[85] Morley, J; O.; Matthews, T. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 359.

[86] Beers, S. A.; Malloy, E. A.; Wu, W.; Wachter, M.; Ansell, J.; Singer, M.; Steber, M.; Barbone, A.; Kirchner, T.; Ritchie, D.; Argentieri, D. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*; 779.

[87] (a) Gronowitz, S.; Gjos, N. *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2823. (b) Gronowitz, S.; Gjos, N. *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 1851.

[88] Lavenot, L.; Gozzi, C.; Ilg, K.; Orlova, I.; Penalva, V.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*; 49.

[89] Gozzi, C.; Lavenot, L.; llg, K.; Penalva, V.; Lemaire, M. *Tetrahedron Letters,* **1997**, *38*, 8867.

[90] Ohishi, Y.; Doi, Y.; Nakanishi, T. *Chem.Pharm.Bull.* **1984**, *32*, 4260.

[91] Tromelin, A.; Demerseman, P.; Royer, R. *Synthesis.* **1985**, *11*, 1074.

[92] (a) Ray, J.K.; Gupta, S.; Pan, D.; Kar, G.K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7213. (b) El-Deen, I.M.; El-Fattah, M.A.; Ibrahim, H.K.; El-Gohary, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; **2003**, *178*, 1463. (c) Reddy, G. J.; Latha, D.; Sailaja, S.; Pallavi, K.; Rao, K. S *Heterocycl. Commun.* **2004**, *10*, 411.

[93] Chandra, R.; Kung, M.P.; Kung, H.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1350.

[94] Cagniant, P.; Kirsch, G.; *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser.* C **1975**, *281*, 35-38.

[95] Rodriguez Dominguez, J.C.; Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synlettt* **2008**, 286.

[96] Yang, D.; Fokas, D.; Li, J.; Libing, Y.; Baldino, C.M. *Synthesis*, **2005**, 47.

[97] Francotte, P.; Grandorge, E.; Boverie,S.; De Tullio, P.; Pirotte, B. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757.

[98] Sivaprakasam, K. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757

[99] Pickhardt, M.; Biernat, J.; Khlistunova, I.; Wang, Y.P.; Gazova, Z.; Mandelkow, E.M.; Mandelkow, E. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *4*, 397.

[100] Cavalli, A.; Bolognesi, M.L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatti, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 347.

[101] Augry, F.; Darchy, J.; De Rotou, J.; Gulefi, M.C.; Forette, F. *J. Pharm. Clin.* **1997**, *16*, 183.

[102] (a) Marco, J.L.; De Los Rios, C.; Carreiras, M. C.; Baños J.E.; Badia, A.; Vivas, N. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727. (b) Marco, J.L.; De Los Rios, C.; Garcia, A.G.;. Villarroya, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eléuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F.J. ; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2199. (c) Léon, R.; Marco-Contelles J.; Garcia, A.G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1167. (d) Marco-Contelles J.; Léon, R.; De los Rios, C.; Garcia, A.G.; Lopez, M.G.; Villarroya, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41,* 1464.

[103] Marco-Contelles J.; Léon, R.; De los Rios, C.; Guglietta, A.; Terencio, J.; Lopez, M.G.; Garcia, A.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7607.

[104] (a) Marco, J.L., Martinez Grau, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *24*, 3165. (b) Marco-Contelles J.; Leon, R.; De los Rios, C.; Garcia, A.G.; Lopez, M.G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8176.

[105] De Los Rios, C.; Marco, J.L.; Carreiras, M. C.; Chinchon, P.M.; Garcia, A. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2077.

[106] (a) Campbell, J.B; Firor, J.W *J. Org. Chem.* **1995**, *60,* 5243. (b). Barreiro, E.J; Camara, C.A.; Hugo Verli, H.; Brazil-Ma's, L.; Castro, N.G; Wagner M. Cintra, W.M.; Aracava, Y.; Carlos R. Rodrigues, C.R.; Fraga C.AM. *J. Med. Chem.* **2003**, *46,* 1144.

[107] Tabarini, O.; Ceccetti, V.; Temperani, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M.G.; Fravolini, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921.

[108] (a) Valenti, P.; Rampa, A.; Bisi, A.; Andrisano, V.; Cavrini, V.; Fin, L.; Buriani, A.; Giusti, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2599. (b) Rampa, A.; Bisi, A.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, V.; Cavrini, V.; Cavalli, A.; Recatini, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 497.

[109] Camps, P.; El Achab, R.; Morral, J.; Muñoz-Torrero, Bardia, A.; Eladi Baños, J; Vivas, N.M.; Barril, X.; Orozco, M.; Luque, F.J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4657.

[110] (a) Hu, M.K.; Wu, L.J.; Hsiao, G.H.; Yen, M.H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2277. (b) Hu, M.K. J. *Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 83. (c) Bolognesi, M.L.; Cavalli, A.; Valgimigli, L.; Bartolini, M.; Rosini, M.; Andrisano, V.; Recanatini, M. Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6446.

[111] (a) Fang, L.; Appenroth, D.; Decker, M.; Kiehntopf, M.; Roegler, C.; Deufel, T.; Fleck, C.; Peng, S.; Zhang, Y.; Lehmann, J. *J. Med. Chem.* **2008,** *51,* 713. (b) Petroianu, G.; Arafat, K.; Sasse, B. C.; Stark, H. *Pharmazie* **2006**, *61*, 179.

[112] Chaki, H.; Yamabe, H.; Sugano, M.; Morita, S.; Bessho, T.; Tabata, R.; Saito, K-I.; Egawa, M.; Tobe, A.; Morinaka, Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *5*, 1495.

[113] Tabarini, O.; Ceccetti, V.; Temperani, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M.G.; Fravolini, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921

[114] Seck, P.; Thomae D.; Kirsch. G. *J. Het. Chem.* **2008**, *acceptée.*

[115] Friedländer, P. Ber. **1882**, *15*, 2572

[116] Cheng, C. C.; Yan, S. J. *Org. React.* **1982**, *28*, 37.
[117] (a) Li, A.H.; Ahmed E.; Chen, X.; Cox, M.; Cew, A.P.; Dong, H.Q.; Jin, M.; Ma, L.; Panicker, B.; Siu, K.W.; Steinig, A.G.; Solz, K.M.; Tavares, P.A.R.; Volk, B.; Weng, Q.; Werner, D.; Muhlvihill, M.J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 61. (b) Maguire, M.P.; Sheets, K.R, McVety, K.; Spada, A.P.; Zilberstein, A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2129.
[118] (a) Wang, G.W.; Jia, C.S.; Dong, Y.W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1059. (b) Muscia, G.C.; Bollini, M.; Carnavale, J.P.; Bruno, A.M.; Asis, S.E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8811.
[119] Akue-Gedu, R.; Gautret, Lelieur, J.P.; Rigo, B. *Synthesis* **2007**, 331.
[120] Palimkar, S.S.; Siddiqui, S.A.; Daniel, T.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K.V.J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371.
[121] Li, J.; Shi, L.Z.D.; Wang, Q.L.D.; Wang, C. Zhang, O.; Zhang, L.; Fan, Y. *Synlett* **2008**, 233.
[122] (a) Frideling, A.; Faure, R.; Galy, J.P.; Kenz, A.; Alkorta, I.; Elguero, J. Eur. *J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 37. (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron 2001*, *57*, 9199. (c) Son, S.J; Cho, S.J.; Park, D.K.; Kwon, T.W.; Jenekhe, S.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 255. (d) Jia, C.S.; Zhang, Z.; Tu, S.J; Wang, G.W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 104.
[123] Ellman, G.; Courtney, K.D.; Andres, V.; Featherstone, R.M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.
[124] A. Maul, *Environ. Monit. Assess.* 1992, 23, 153.
[125] Carlier, P.R.; Han, Y.F.; Chow, E.S.H.; Li, C.P.L.; Wang,H.; Lieu, T.X.; Wonga, H.S.; Pang, Y.P. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 351.
[126] Yang, D.; Fokas, D.; Libing, J.L.; Baldino, C.M. *Synthesis* **2005**, 47.
[127] Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedon Lett.* **2007**, *48*, 5261.
[128] Munchhof, M. J.; Beebe, J. S.; Casavant, J. M.; Cooper,B. A.; Doty, J. L.; Higdon, R. C.; Hillerman, S. M.; Soderstrom, C. I.; Knauth, E. A.; Marx, M. A.; Rossi, A.M. K.; Sobolov, S. B.; Sun, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 21.
[129] Bodendorf, K.; Mayer, R. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3554.
[130] Weissenfels et al. *Z. Chem.* 1966, *6*, 471
[131] Ziegenbein, W.; Lang, W. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2743.
[132] Patent; Upjohn; BE 643708; 1964; Chem.Abstr.; EN; 63; 9893f; 1965
[133] Gardner, D.V.; McGreer, D.E. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2110
[134] Gorelik, M.V.; Lomzakova, V.I.; *J.Org.Chem.USSR* **1978**, *14*, 981.
[135] Hantzsch; Wolvekamp; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *331*, 279
[136] Evers, R. *J. Prakt. Chem,* **1985**, *327*, 604.
[137] Gewald, K.; Hain, U.; Hartung, P. *Monatsh. Chem.* **1981**, *112*, 1393.

Résumé

Nous avons repris et étendu les méthodologies bien connues au laboratoire. A partir des β-chloroacrylonitriles, nous avons pu synthétiser grâce une réaction séquentielle de nouveaux 3-amino-2-cyano thiophènes et sélénophènes. Appliquée à d'autres réactifs, cette méthode donne accès à de nouvelles 7-hydroxythiéno[3,2-b]pyridin-5(4H)-ones ainsi que des 3-amino-2-nitro thiophènes et sélénophènes. La voie de synthèse consistant à préparer des 3-aminothiophènes à partir de cétènes dithioacétals a été modifiée afin d'obtenir de nouveaux 3-amino-4-cyanothiophènes. Cette nouvelle méthode a pu être utilisée pour préparer des 4-amino-5-cyano[1,3]thiazoles en deux étapes à partir de la cyanamide.

La Tacrine a été le premier médicament utilisé aux États-Unis pour lutter contre la maladie d'Alzheimer. Sa forme commerciale (Cognex®) a été retiré du marché en 2004. Nous avons comme objectif de préparer de nouveaux analogues de la Tacrine à partir des analogues hétérocycliques de l'anthranilonitrile et avoir la même activité que cette dernière tout en évitant les effets secondaires.

Summary

We have continued and extended a previous research about 3-aminothiophenes. From β-chloroacrylonitriles, we prepared new 3-amino-2-cyano thiophenes et selenophenes thanks a one-pot-three-steps procedure. Used with other reagents, this method allows the access to new 7-hydroxythieno[3,2-b]pyridin-5(4H)-ones and 3-amino-2-nitro thiophenes and selenophenes. By an other hand, we modified the synthesis of 3-aminothiophenes from ketene dithioacetals to obtain new 3-amino-4-cyanothiophenes. From cyanamide, we used this new method to prepare 4-amino-5-cyano[1,3]thiazoles in two steps.

Tacrine, sold under the name Cognex®, was the first drug used in United States to fight Alzheimer Disease. Our objective is to prepare new heterocyclic analogues of Tacrine from the heterocyclic analogues of anthranilonitrile. We hope to have the same activity of Tacrine avoiding side effects.

Publications

Synthesis of Thiophene Analogues of the Tacrine Series

David Thomae,[a] Gilbert Kirsch,*[a] Pierre Seck[b]

[a] Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, Université Paul Verlaine-Metz, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France
Fax +33(3)87325801; E-mail: kirsch@univ-metz.fr

[b] Laboratoire de Chimie, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication Université du Luxembourg, 162a avenue de la Faïencerie, 1511 Luxembourg, Luxembourg

Received 29 November 2006; revised 11 January 2007

Abstract: 3-Amino-2-cyanothiophenes condensed with cyclanones and afforded analogues of Velnacrine in two or three steps. Condensation under Friedländer's conditions gave tacrine analogues in one step.

Key words: Alzheimer's disease, tacrine analogues, Friedländer reaction, condensation, aminothiophene carbonitrile

Alzheimer's disease is a form of dementia of older people that looks set to be a major problem in the coming decade.[1] One possible treatment is to inhibit acetylcholinesterase, which plays a role in the formation of the β-amyloid plaque. The first acetylcholinesterase inhibitor used in this context was tacrine (**I**), sold under the name COGNEX® (Figure 1). The hydroxy derivative of tacrine is velnacrine (**II**). In order to investigate the biological effects of structural modifications of tacrine, we wanted to synthesize a series of thiophene analogues, since it is widely recognized that thiophene is a bioisostere of benzene. As few analogues (**III**, **IV**) based on the thieno[2,3-*b*]quinoline moiety and 9-amino-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-*b*]quinoline have been described,[2] we chose to

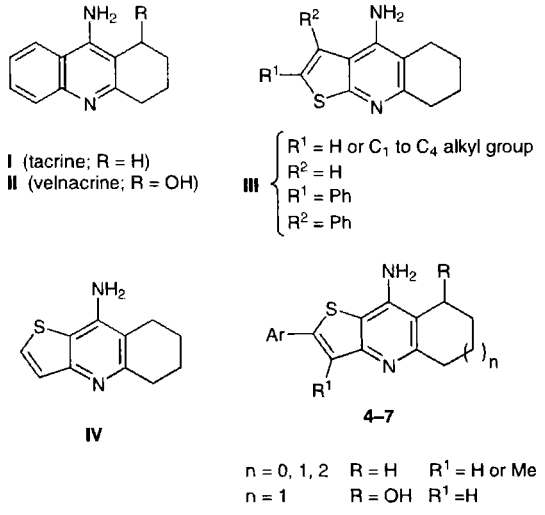
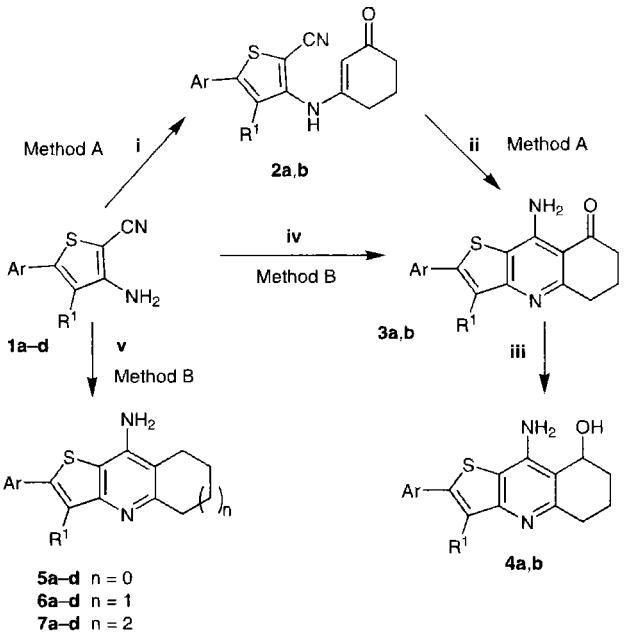


Figure 1 Strucure of tacrine (**I**), velnacrine (**II**), thiophene analogues (**III** and **IV**) and the target thiophene analogues **4–7**.

SYNTHESIS 2007, No. 7, pp 1027–1032
Advanced online publication: 20.02.2007
DOI: 10.1055/s-2007-965944; Art ID: Z24706SS
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

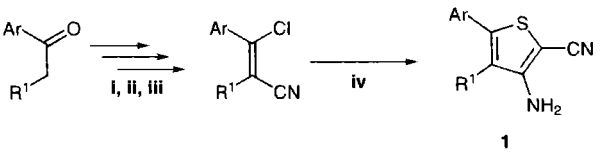


Scheme 1 *Reagents and conditions*: i) cyclohexan-1,3-dione, PTSA, toluene, reflux; ii) CuCl, base, DMF, reflux; iii) $LiAlH_4$, THF, reflux; iv) $AlCl_3$, cyclohexan-1,3-dione, DCE, reflux; v) $AlCl_3$, cyclic ketone, DCE, reflux.

prepare the hitherto unknown substituted thieno[3,2-*b*]quinoline series **4–7**. The proposed synthesis is shown in Scheme 1.

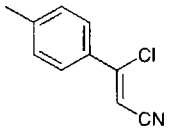
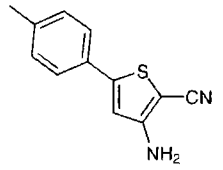
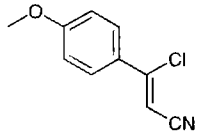
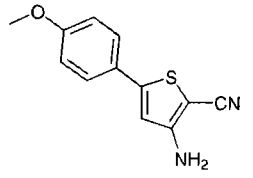
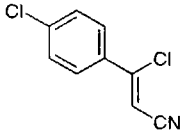
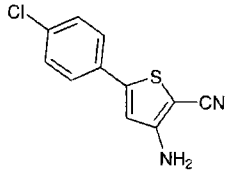
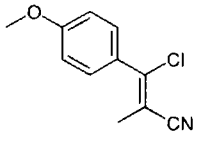
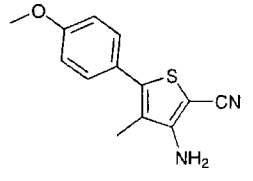
The synthesis started from 3-amino-2-cyano-5-arylthiophenes (**1**), which were prepared from the corresponding β-chloroacrylonitrile by a previously described method (Scheme 2).[4–10] The yields obtained in the preparation of a range of thiophenes **1** are shown in Table 1.

The first approach to the tacrine derivatives **3** was made by applying a method developed by Tabarini et al. (Scheme 1; Method A).[11] In the first step, thiophenes **1** were condensed with cyclohexan-1,3-dione, in refluxing



Scheme 2 *Reagents and conditions*: i) $POCl_3$, DMF, 60 °C, 5 h; ii) hydroxylamine chloride, EtOH; iii) Ac_2O; iv) $Na_2S·9H_2O$, DMF, $ClCH_2CN$, NaOEt.

Table 1 Formation of Thiophenes **1**

Entry	β-Choroacrylonitrile	Thiophene **1**	Yield (%)[a]
a			93
b			95
c			95
d			95

[a] Crude product, analytically pure and used without further purification.

toluene in the presence of *p*-toluenesulfonic acid, to give the corresponding enamines **2** in various yields. Enamines **2** were cyclized in the presence of cuprous chloride and either sodium methanolate or potassium carbonate, in refluxing DMF, to give the ketones **3** (Table 2). The latter were easily reduced by lithium aluminum hydride to the thiophene analogues of velnacrine **4**.

In a second approach, using Friedländer's conditions,[11] it was found that ketone **3** could be obtained directly from **1** (Scheme 1; Method B), with better yields than the two-step procedure. These conditions also allowed us to conduct the direct condensation of cyclanones as well as 1,3-diones. In this way, the rapid preparation of tacrine analogues **5a–d** was possible and, furthermore, the introduction of a range of ring sizes could also be achieved (Table 3).

In conclusion, 3-amino-5-aryl-2-thiophenecarbonitriles have been synthesized in four steps. The Friedländer reaction allowed very rapid access to the target molecules with good yields. Biological evaluation of the synthesized compounds, using Ellman's tests on acetylcholinesterase inhibition,[13] are underway.

Melting points were determined on a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AC 250 MHz spectrometer in $CDCl_3$ or DMSO-d_6. Elemental analyses were determined with a LECO CHNS 932 elemental analyzer. HRMS were determined on a Micromass Autospec 3F instrument.

Synthesis of 3-Amino-5-arylthiophenecarbonitriles 1a–d; General Procedure

A suspension of $Na_2S{\cdot}9H_2O$ (0.06 mol, 1 equiv) in DMF (80 mL) was heated at 40 °C for 30 min. β-Chloroacrylonitrile (0.06 mol, 1 equiv) dissolved in DMF (20 mL) was added and the solution was heated at 50 °C for 50 min. Chloroacetonitrile (0.06 mol, 1 equiv) in DMF (1 mL) was added and the solution was stirred at 50 °C for 90 min. A solution of NaOEt (0.06 mol, 1 equiv) in absolute EtOH (40 mL) was added and the solution was stirred at 50 °C for 30 min (the reaction was monitored by TLC). The reaction mixture was then cooled to r.t. and poured into ice-water (150 mL). The precipitate was filtered and washed with cold H_2O to give the product which was used directly in the next step. A sample was taken and purified either by recrystallization (isopropanol) or by column chromatography for analysis.

3-Amino-5-(4-methylphenyl)-2-thiophenecarbonitrile (1a)

Purified by column chromatography (CH_2Cl_2).

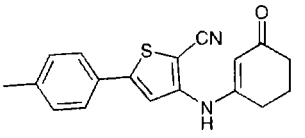
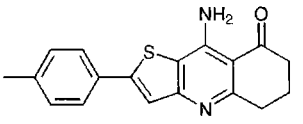
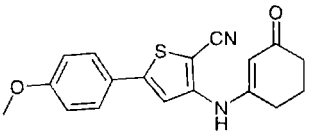
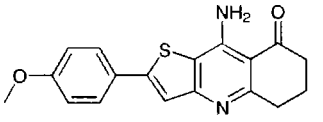
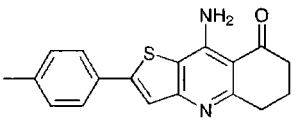
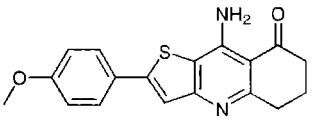
Yield: 93%; yellow solid; mp 195–197 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.40 (s, 3 H, CH_3), 4.91 (s, 2 H, NH_2), 6.75 (s, 1 H, CH), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 21.32, 74.79, 115.70, 116.37, 125.97, 129.88, 130.22, 139.71, 148.89, 158.44.

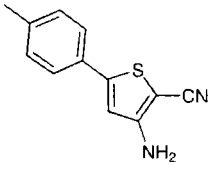
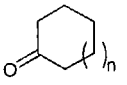
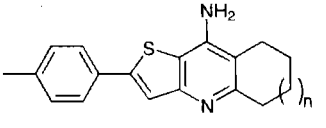
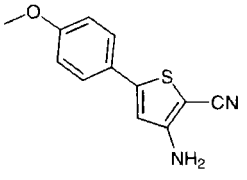
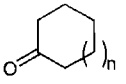
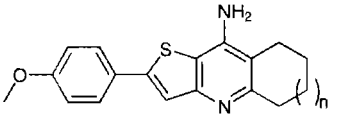
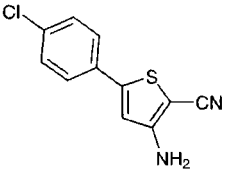
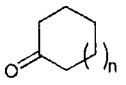
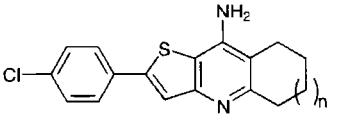
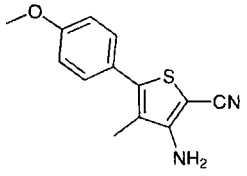
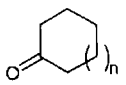
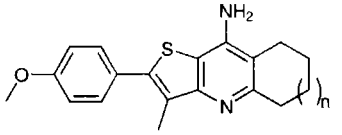
Anal. Calcd for $C_{12}H_{10}N_2S$: C, 67.26; H, 4.70; N, 11.07. Found: C, 67.35; H, 4.67; N, 10.99.

Table 2 Yields of Formation of **2** and **3** from Thiophenes **1**

	Entry	Enamine **2**	Yield (%)	Entry	Ketone **3**	Yield (%)	Overall yield (%) from **1**
Method A							
	a		11[c]	**a**		81[a]	9
	b		71	**b**		38[b]	27
Method B							
				a		80	80
				b		85	85

[a] CuCl, NaOMe, DMF, reflux.
[b] CuCl, K_2CO_3, DMF, reflux.

Table 3 Yields of the Friedländer Reaction

Thiophene	Cyclanones	Tacrine analogue	Product	Yield (%)
			n = 0; **5a** n = 1; **6a** n = 2; **7a**	87 88 80
			n = 0; **5b** n = 1; **6b** n = 2; **7b**	98 97 97
			n = 0; **5c** n = 1; **6c** n = 2; **7c**	88 89 85
			n = 0; **5d** n = 1; **6d** n = 2; **7d**	76 89 98

3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-thiophenecarbonitrile (1b)
Yield: 95%; brown solid; mp 204–206 °C (isopropanol).

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.78 (s, 3 H, CH_3), 6.49 (s, 2 H, NH_2), 6.80 (s, 1 H, CH), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 55.85, 74.24, 115.04, 115.18, 116.43, 125.27, 127.61, 148.75, 158.50, 160.71.

Anal. Calcd for $C_{12}H_{10}N_2OS$: C, 62.59; H, 4.38; N, 12.16. Found: C, 62.32; H, 4.56; N, 12.47.

3-Amino-5-(4-chlorophenyl)-2-thiophenecarbonitrile (1c)
Yield: 95%; brown solid; mp 184–186 °C (isopropanol).

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.58 (s, 2 H, NH_2), 6.94 (s, 1 H, CH), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 75.50, 116.04, 116.76, 127.82, 129.75, 131.42, 134.37, 147.06, 158.36.

Anal. Calcd for $C_{11}H_7ClN_2S$: C, 56.29; H, 3.01; N, 11.94. Found: C, 56.42; H, 3.15; N, 11.74.

3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-thiophenecarbonitrile (1d)
Purified by column chromatography (CH_2Cl_2).

Yield: 70%; yellow solid; mp 186–188 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.73 (s, 3 H, CH_3), 3.01 (s, 3 H, CH_3O), 5.16 (s, 2 H, NH_2), 6.18 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 6.56 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.38, 55.71, 114.66, 116.81, 123.54, 123.80, 125.42, 130.54, 143.19, 157.18, 160.14.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}N_2OS$: C, 63.91; H, 4.95; N, 11.47. Found: C, 63.69; H, 4.56; N, 11.12.

Preparation of 5-Aryl-3-[(3-oxo-1-cyclohexen-1-yl)amino]-2-thiophenecarbonitriles 2a,b; General Procedure (Method A)
A suspension of **1** (0.02 mol), cyclohexan-1,3-dione (0.02 mol) and PTSA·H_2O (0.67 mmol) in anhyd toluene (20 mL), was refluxed for 4 h in a Dean–Stark apparatus. The reaction mixture was then chilled to 0 °C and the product was filtered off, washed with cold toluene followed by cold cyclohexane, dried and recrystallized (EtOH–Et_2O, 1:1).

5-(4-Methylphenyl)-3-[(3-oxo-1-cyclohexen-1-yl)amino]-2-thiophenecarbonitrile (2a)
Yield: 11%; orange solid; mp 232–234 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.91 (m, 2 H, CH_2), 2.19 (m, 2 H, CH_2), 2.33 (s, 3 H, CH_3), 2.54 (m, 2 H, CH_2), 5.25 (s, 1 H, CHCO), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, CH), 7.56 (s, 1 H, CH), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, CH), 9.42 (s, 1 H, NH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 21.38, 21.97, 28.23, 36.93, 94.85, 102.23, 113.93, 120.58, 126.39, 129.36, 130.47, 140.36, 148.36, 150.12, 161.77, 196.68.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}N_2OS$: C, 70.10; H, 5.23; N, 9.08. Found: C, 69.89; H, 5.23; N, 9.21.

5-(4-Methoxyphenyl)-3-[(3-oxo-1-cyclohexen-1-yl)amino]-2-thiophenecarbonitrile (2b)
Yield: 71%; yellow solid; mp 224–226 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.90 (m, 2 H, CH_2), 2.19 (m, 2 H, CH_2), 2.53 (m, 2 H, CH_2), 3.79 (s, 3 H, CH_3), 5.25 (s, 1 H, CHCO), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, CH), 7.49 (s, 1 H, CH), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, CH), 9.41 (s, 1 H, NH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 21.97, 28.23, 36.91, 55.93, 94.25, 102.17, 114.01, 115.30, 119.86, 124.69, 128.06, 148.37 150.08, 161.12, 161.84, 196.75.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}N_2O_2S$: C, 66.65; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 67.01; H, 5.14; N, 8.37.

Preparation of 9-Amino-2-(4-aryl)-6,7-dihydrothieno[3,2-*b*]quinolin-8(5*H*)-ones 3a,b; General Procedure (Method A)
NaOMe or K_2CO_3 (2.2 mmol) and CuCl (10.4 mmol) were added to a solution of **2** (10.4 mmol) in anhyd DMF (5 mL) and the mixture was heated at 80–90 °C for 4 h. After cooling, the reaction mixture was poured into ice-water containing sodium tartrate (15 mmol). The precipitate obtained was filtered and extracted several times with a mixture MeOH–EtOAc (1:1). The organic solution was dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent was evaporated to give a solid which was purified by column chromatography (CH_2Cl_2–MeOH, 9:1).

Friedländer Reaction; General Procedure (Method B)
$AlCl_3$ (3.4 mmol for cyclanones, 6.8 mmol for 1,3-cyclohexanedione) was suspended in anhyd DCE (10 mL/mmol of $AlCl_3$) at r.t. under argon. The corresponding thiophene **1** (2 mmol) and the ketone (1.7 mmol) were added and the reaction mixture was heated under reflux for 12 h. When the reaction was complete (monitored by TLC), a mixture of THF–H_2O (2:1) was added at r.t. and NaOH (10%) was added dropwise until the solution became basic. After stirring for 30 min, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) and the combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent was evaporated to give a solid which was purified by column chromatography (CH_2Cl_2–MeOH, 9:1).

9-Amino-2-(4-methylphenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-*b*]quinolin-8(5*H*)-one (3a)
Column chromatography gave a brown solid; mp 220–222 °C.

Yield: 81% (Method A; NaOMe used as base).

Yield: 80% (Method B).

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.00 (m, 2 H, CH_2), 2.34 (s, 3 H, CH_3), 2.50 (m, 2 H, CH_2), 2.60 (m, 2 H, CH_2), 2.94 (s, 2 H, NH_2), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.64 (s, 1 H, CH), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 21.38, 21.94, 22.33, 34.30, 115.46, 121.60, 126.42, 130.41, 130.76, 132.95, 139.72, 149.48, 151.72, 158.41, 164.55, 201.92.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}N_2OS$: C, 70.10; H, 5.23; N, 9.08. Found: C, 70.26; H, 5.12; N, 8.77.

9-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-*b*]quinolin-8(5*H*)-one (3b)
Column chromatography gave a brown solid; mp 228–230 °C.

Yield: 38% (Method A; K_2CO_3 used as base).

Yield: 85% (Method B).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.80 (s, 2 H, NH_2), 2.18 (m, 2 H, CH_2), 2.70 (m, 2 H, CH_2), 3.14 (m, 2 H, CH_2), 3.87 (s, 3 H, CH_3), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.58 (s, 1 H, CH), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 21.38, 21.99, 34.07, 55.90, 106.63, 115.27, 116.86, 120.47, 126.08, 127.99, 149.23, 151.43, 158.41, 160.78, 164.23, 201.52.

HRMS: *m/z* calcd for $C_{18}H_{16}N_2O_2S$: 324.0932; found: 324.0930.

8-Amino-2-(4-methylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]thieno[2,3-*e*]pyridine (5a)
Yield: 87% (Method B); mp 180–182 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.04 (m, 2 H, CH_2), 2.33 (s, 3 H, CH_3), 2.77 (m, 2 H, CH_2), 2.85 (m, 2 H, CH_2), 6.26 (s, 2 H, NH_2), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.60 (s, 1 H, CH), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 21.32, 23.06, 27.93, 34.37, 114.67, 116.36, 120.65, 126.04, 130.26, 131.54, 138.65, 144.22, 145.37, 157.08, 164.43.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}N_2S$: C, 72.82; H, 5.75; N, 9.99. Found: C, 72.57; H, 5.59; N, 9.98.

9-Amino-2-(4-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-*b*]quinoline (6a)
Yield: 88% (Method B); mp 186–188 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.78 (m, 2 H, CH_2), 1.80 (m, 2 H, CH_2), 2.33 (s, 3 H, CH_3), 2.55 (m, 2 H, CH_2), 2.77 (m, 2 H, CH_2), 6.20 (s, 2 H, NH_2), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.57 (s, 1 H, CH), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 21.29, 22.91, 23.05, 23.75, 32.94, 110.17, 111.88, 120.13, 126.15, 130.28, 131.41, 138.85, 144.85, 147.44, 154.46, 154.80.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}N_2S$: C, 73.43; H, 6.16; N, 9.51. Found: C, 73.41; H, 5.84; N, 9.66.

10-Amino-2-(4-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thieno[2,3-*e*]pyridine (7a)
Yield: 80% (Method B); mp 188–190 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.53 (m, 2 H, CH_2), 1.58 (m, 2 H, CH_2), 1.78 (m, 2 H, CH_2), 2.33 (s, 3 H, CH_3), 2.75 (t, 2 H, CH_2), 2.92 (m, 2 H, CH_2), 6.12 (s, 2 H, NH_2), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.58 (s, 1 H, CH), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 21.25, 25.30, 26.93, 27.84, 32.17, 32.30, 115.41, 117.40, 120.56, 126.04, 130.21, 131.39, 138.68, 144.45, 146.30, 154.07, 162.10

Anal. Calcd for $C_{19}H_{20}N_2S$: C, 73.99; H, 6.54; N, 9.08. Found: C, 73.48; H, 6.84; N, 9.27.

8-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]thieno[2,3-*e*]pyridine (5b)
Yield: 98% (Method B); mp 180–182 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.21 (m, 2 H, CH_2), 2.85 (m, 2 H, CH_2), 3.07 (m, 2 H, CH_2), 3.85 (s, 3 H, CH_3), 6.28 (s, 2 H, NH_2), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.50 (s, 1 H, CH), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 23.05, 27.93, 34.35, 55.77, 114.58, 115.09, 116.12, 119.80, 126.87, 127.52, 144.21, 145.40, 157.14, 160.12, 164.25.

HRMS: m/z calcd for $C_{17}H_{16}N_2OS$: 296.0983; found: 296.0982.

9-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-*b*]quinoline (6b)
Yield: 97% (Method B); mp 186–188 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.79 (m, 2 H, CH_2), 1.80 (m, 2 H, CH_2), 2.25 (m, 2 H, CH_2), 2.78 (m, 2 H, CH_2), 3.82 (s, 3 H, CH_3), 6.16 (s, 2 H, NH_2), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.50 (s, 1 H, CH), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 22.95, 23.15, 23.73, 33.30, 55.74, 109.94, 115.04, 115.53, 119.90, 126.84, 127.49, 144.11, 146.88, 155.13, 155.36, 160.07.

HRMS: m/z calcd for $C_{18}H_{18}N_2OS$: 310.1140; found: 310.1160.

10-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thieno[2,3-*e*]pyridine (7b)
Yield: 97% (Method B); mp 190–192 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.73 (m, 2 H, CH_2), 1.75 (m, 2 H, CH_2), 2.48 (m, 2 H, CH_2), 2.74 (m, 2 H, CH_2), 3.08 (m, 2 H, CH_2), 3.85 (s, 3 H, CH_3), 4.14 (s, 2 H, NH_2), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.49 (s, 1 H, CH), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 25.40, 27.09, 28.01, 32.31, 32.55, 55.82, 115.12, 115.31, 117.20, 120.28, 126.94, 127.54, 144.053, 146.04, 154.81, 162.39.

HRMS: m/z calcd for $C_{19}H_{20}N_2OS$: 324.1296; found: 324.1308.

8-Amino-2-(4-chlorophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]thieno[2,3-*e*]pyridine (5c)
Yield: 88% (Method B); mp 189–191 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.06 (m, 2 H, CH_2), 2.79 (t, 2 H, CH_2), 2.86 (m, 2 H, CH_2,), 6.27 (s, 2 H, NH_2), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.71 (s, 1 H, CH), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 27.94, 31.20, 34.42, 114.93, 116.88, 122.16, 127.79, 129.71, 133.24, 133.48, 142.45, 145.31, 157.11, 164.87.

HRMS: m/z calcd for $C_{16}H_{13}ClN_2S$: 300.0487; found: 300.0497.

9-Amino-2-(4-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-*b*]quinoline (6c)
Yield: 89% (Method B); mp 190–192 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.77 (m, 4 H, CH_2), 2.50 (m, 2 H, CH_2), 2.78 (m, 2 H, CH_2), 6.15 (s, 2 H, NH_2), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.69 (s, 1 H, CH), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 22.86, 23.05, 23.75, 33.19, 110.34, 116.26, 121.88, 127.78, 129.64, 133.08, 133.50, 142.73, 147.12, 154.81, 155.39.

HRMS: m/z calcd for $C_{17}H_{15}ClN_2S$: 314.0644; found: 314.0651.

10-Amino-2-(4-chlorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thieno[2,3-*e*]pyridine (7c)
Yield: 85% (Method B); mp 191–193 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.58 (m, 2 H, CH_2), 1.60 (m, 2 H, CH_2), 1.81 (m, 2 H, CH_2), 2.78 (m, 2 H, CH_2), 2.94 (m, 2 H, CH_2), 6.14 (s, 2 H, NH_2), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.71 (s, 1 H, CH), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 25.36, 26.99, 27.90, 32.21, 32.84, 115.64, 117.92, 122.39, 127.44, 127.76, 129.64, 133.19, 142.43, 146.05, 154.48, 162.70.

HRMS: m/z calcd for $C_{18}H_{17}ClN_2S$: 328.0800; found: 328.0797.

8-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]thieno[2,3-*e*]pyridine (5d)
Yield: 76% (Method B); mp 207–209 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.38 (s, 3 H, CH_3), 2.71 (m, 2 H, CH_2), 2.80 (m, 2 H, CH_2), 2.88 (m, 2 H, CH_2), 3.80 (s, 3 H, CH_3O), 6.21 (s, 1 H, NH_2), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.96, 23.05, 27.82, 34.30, 55.70, 114.85, 114.96, 115.73, 127.24, 127.95, 130.45, 130.55, 138.13, 145.41, 159.52, 163.48

HRMS: m/z calcd for $C_{18}H_{16}N_2OS$: 310.1139; found: 310.1146.

9-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-*b*]quinoline (6d)
Yield: 98% (Method B); mp 210–212 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.68 (m, 2 H, CH_2), 1.81 (m, 2 H, CH_2), 2.37 (s, 3 H, CH_3), 2.65 (m, 2 H, CH_2), 2.83 (m, 2 H, CH_2), 3.83 (s, 3 H, CH_3O), 6.06 (s, 1 H, NH_2), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.86, 23.23, 23.71, 33.43, 36.45, 55.69, 110.30, 114.79, 115.24, 127.33, 128.07, 130.21, 130.42, 137.92, 146.94, 154.57, 159.50.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{20}N_2OS$: C, 70.34; H, 6.21; N, 8.63. Found: C, 70.22; H, 6.04; N, 8.87.

10-Amino-2-(4-chlorophenyl)-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thieno[2,3-*e*]pyridine (7d)
Yield: 98% (Method B); mp 211–213 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.68 (m, 2 H, CH_2), 1.74 (m, 2 H, CH_2), 1.81 (m, 2 H, CH_2), 2.37 (s, 3 H, CH_3), 2.65 (m, 2 H, CH_2), 2.83 (m, 2 H, CH_2), 3.83 (s, 3 H, CH_3O), 6.06 (s, 1 H, NH_2), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.62, 12.87, 27.00, 27.87, 30.49, 32.20, 55.77, 114.88, 115.79, 116.92, 130.57, 132.06, 132.18, 138.52, 146.56, 152.87, 159.64, 161.40.

HRMS: *m/z* calcd for $C_{20}H_{22}N_2S$: 338.1452; found: 338.1484.

Preparation of 9-Amino-2-aryl-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-*b*]quinolin-8-ols 4a,b; General Procedure
A solution of $LiAlH_4$ (1.6 mmol) in anhyd THF (20 mL) was added dropwise to a solution of **3** (1 mmol) in anhyd THF (20 mL) maintained at 0 °C under argon atmosphere. After the addition, the reaction mixture was refluxed for 1 h, then quenched by the addition of 10% HCl (2 mL). The mixture was made basic with 30% NaOH and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness to give a solid which was purified by column chromatography (CH_2Cl_2–MeOH, 9:1).

9-Amino-2-(4-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-*b*]quinolin-8-ol (4a)
Yield: 75%; brown solid; mp 225–227 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$ + DMSO-d_6): δ = 1.47 (m, 2 H, CH_2), 1.88 (m, 2 H, CH_2), 2.05 (m, 2 H, CH_2), 2.71 (s, 3 H, CH_3), 4.38 (m, 1 H, CHO), 5.48 (s, 1 H, OH), 6.40 (s, 2 H, NH_2), 6.95 (s, 1 H, CH), 6.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 18.33, 21.35, 32.93, 33.15, 63.11, 112.95, 116.58, 119.93, 126.232, 130.32, 131.18, 139.11, 146.04, 149.04, 154.95, 155.34.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}N_2OS$: C, 69.65; H, 5.84; N, 9.02. Found: C, 69.70; H, 5.70; N, 8.79.

9-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-*b*]quinolin-8-ol (4b)
Yield: 72%; brown solid; mp 225–228 °C.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.55 (m, 2 H, CH_2), 2.11 (m, 2 H, CH_2), 2.37 (m, 2 H, CH_2), 3.39 (s, 3 H, CH_3O), 4.23 (m, 1 H, CHO), 5.46 (s, 1 H, OH), 6.19 (s, 2 H, NH_2), 6.94 (s, 1 H, CH), 6.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 18.54, 33.32, 33.52, 55.82, 63.37, 112.75, 115.13, 116.31, 119.85, 126.70, 127.65, 145.21, 148.53, 155.76, 156.40, 160.27.

HRMS: *m/z* calcd for $C_{18}H_{18}N_2O_2S$: 326.1089; found: 326.1089.

Acknowledgment

We thank the 'Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche' for a PhD grant to D.T. We thank also the Université du Luxembourg for financial support to P.S.

References

(1) Francotte, P.; Grandorge, E.; Boverie, S.; De Tullio, P.; Pirotte, B. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757.
(2) Chaki, H.; Yamabe, H.; Sugano, M.; Morita, S.; Bessho, T.; Tabata, R.; Saito, K.-I.; Egawa, M.; Tobe, A.; Morinaka, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2199.
(3) Marco, J. L.; De Los Rios, C.; Garcia, A.; Villarroya, M.; Carreiras, C.; Martins, C.; Eleutério, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2199.
(4) Ren, W.-Y.; Rao, K.; Kein, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1757.
(5) Vega, S.; Gil, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1757.
(6) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 275.
(7) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 276.
(8) Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915.
(9) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1979**, 241.
(10) Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis* **2002**, 1096.
(11) Tabarini, O.; Ceccetti, V.; Temperani, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M. G.; Fravolini, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921.
(12) (a) Leon, R.; Marco-Contelles, J.; Garcia, A. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1167. (b) Marco, J. L.; De Los Rios, C.; Carreiras, C.; Baños, J. E.; Badia, A.; Vivas, N. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727. (c) Grau, A. M.; Marco, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *24*, 3165.
(13) Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V.; Feather-Stone, R. M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.

One-Pot Synthesis of 7-Hydroxythieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones

David Thomae,[a] Gilbert Kirsch,*[,a] Pierre Seck,[b] Thomas Kaminski[a]

[a] Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, Université Paul Verlaine-Metz, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France

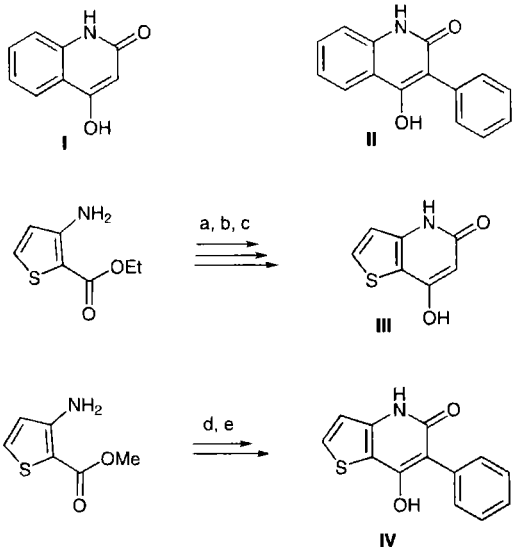
[b] Laboratoire de Chimie, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication, Université du Luxembourg, 162a avenue de la Faïencerie, 1511 Luxembourg, Luxembourg
Fax +33(3)87325801; E-mail: kirsch@sciences.univ-metz.fr

Received 4 May 2007; revised 11 May 2007

Abstract: Substituted 7-hydroxythieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones were prepared from the corresponding β-chloropropenonitriles in one step.

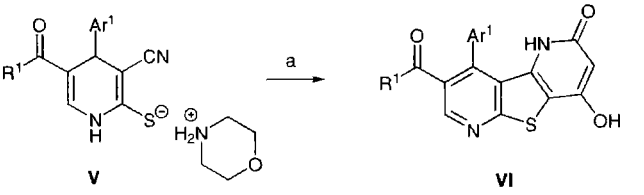
Key words: 7-hydroxythieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one, β-substituted β-chloropropenonitrile, ethyl 4-choloracetoacetate, NMDA receptor

4-Hydroxy-2(1*H*)-quinolinones (**I**) are well known and have been studied by several groups.[1] Moreover, 4-hydroxy-3-phenyl-2(1*H*)-quinolinones (**II**) belong to the most potent inhibitors of glycine binding to the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor[2] (Scheme 1). However, only two examples of 7-hydroxythieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (**III** and **IV**) have been described.[3,4] Furthermore, the synthesis of **III** and **IV** requires at least two steps, starting from ethyl or methyl-3-amino-2-thiophenecarboxylate (Scheme 1).



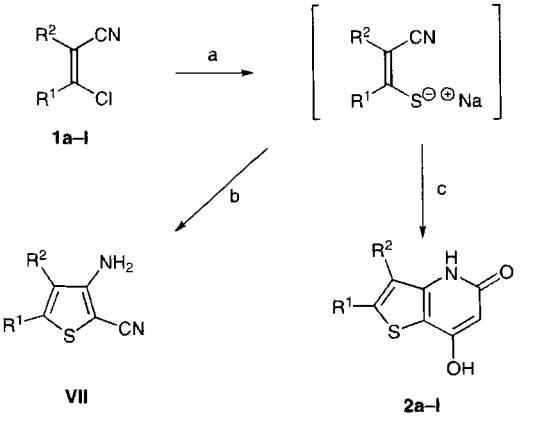
Scheme 1 *Reagents and conditions*: (a) AcO_2, reflux; (b) NaH, DMF; (c) hydrolysis, reflux; (d) $PhCH_2COCl$, dioxane; (e) $KN[Si(CH_3)_3]_2$, THF.

On the other hand, Rodinovskya et al.,[5] showed that the synthesis of 4-hydroxy-7-methylpyridino[2,3-*d*]thieno [3,2-*b*] pyridin-2(1*H*)-one (**VI**) was possible in one step (Scheme 2). The starting material was the salt of 2-thioxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitrile (**V**).



Scheme 2 *Reagents and conditions*: (a) $ClCH_2COCH_2COOEt$, KOH, EtOH, reflux.

Recently, we published the synthesis of substituted 3-amino-2-cyanothiophenes,[6] starting from the corresponding β-substituted β-chloropropenonitrile (Scheme 3).[7–11]

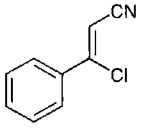
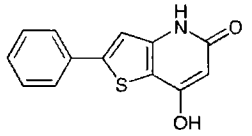
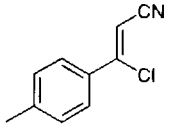
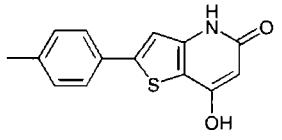
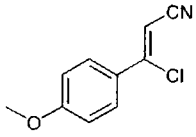
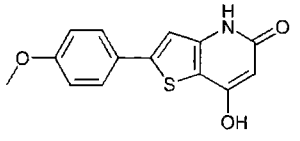
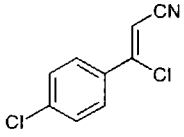
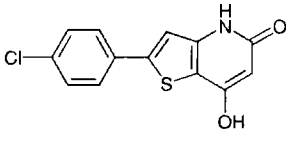
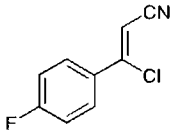
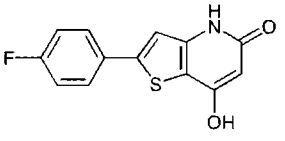
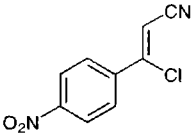
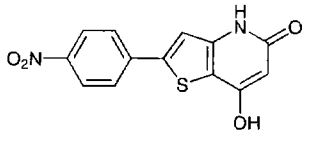
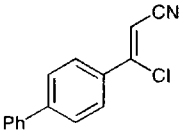
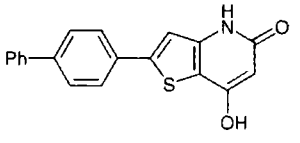
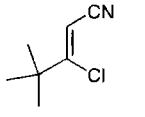
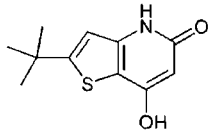
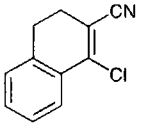
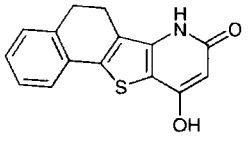
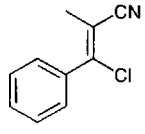
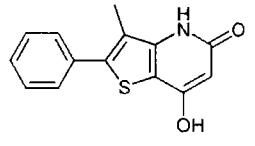
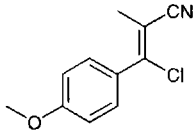
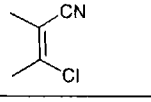


Scheme 3 *Reagents and conditions*: (a) $Na_2S{\cdot}9H_2O$, DMF, 40 °C; (b) $ClCH_2CN$, EtONa, 60 °C; (c) $ClCH_2COCH_2COOEt$, EtONa, 60 °C.

In this work, we show the possibility of the rapid synthesis of 7-hydroxythieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones and related compounds, in a one-pot synthesis, from the corresponding β-substituted β-chloropropenonitriles. The reaction occurred smoothly in a one-pot, three-step procedure by reaction of **1** with sodium sulfide followed by substitution of the intermediate sodium salt with ethyl 4-cholorace-

SYNTHESIS 2007, No. 14, pp 2153–2156
Advanced online publication: 03.07.2007
DOI: 10.1055/s-2007-983757; Art ID: Z11107SS
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Table 1 Formation of 2-Substituted Hydroxythieno[3,2-*b*]pyridinones **2a–h** and 2,3-Disubstituted Hydroxythieno[3,2-*b*]pyridinones **2i–l**

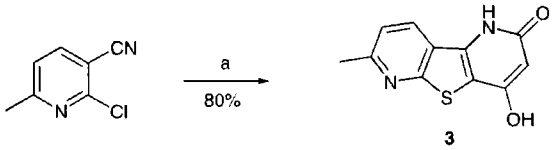
Entry	β-Chloropropenonitrile **1**	Hydroxythieno[3,2-*b*]pyridinone **2**	Yield (%)
a			72
b			74
c			80
d			95
e			88
f			98
g			80
h			70
i			76
j			2
k		mixture of products	0
l		mixture of products	0

[a] Crude product, analytically pure.

Synthesis 2007, No. 14, 2153–2156 © Thieme Stuttgart · New York

toacetate. Cyclisation under basic conditions and hydrolysis, afforded the final compounds in yields ranging from 72% to 98% (Table 1). However, when α,β-disubstituted β-chloropropenonitriles **1j–l** were reacted under the same conditions, target compounds **2j–l** were either not obtained (only an inseparable mixture of derivatives was isolated) or, in the case of **1j**, **2j** was obtained in only a trace amount (Table 1). This may be related to a problem of steric hindrance, which has already been shown in an earlier publication.[12] This problem does not occur when the α-substituted β-chloropropenonitrile is rigid (**1i**).

We have extended this reaction to 2-chloro-6-methylnicotinonitrile[13] through the use of potassium carbonate, instead of sodium ethanolate, in order to avoid reaction of the ethanolate at the activated position of the starting material (Scheme 4). The expected product **3** was thus obtained in 80% yield.



3

Scheme 4 *Reagents and conditions*: (a) $Na_2S·9H_2O$, DMF, $ClCH_2COCH_2COOEt$, K_2CO_3.

In conclusion, we have synthesized in an easy, one-pot reaction, novel 7-hydroxythieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-ones, starting from β-substituted β-chloropropenonitrile. We have also shown that an extension to 2-chloronicotinonitrile was possible.

Melting points were determined on a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a AC Bruker 250 MHz spectrometer in DMSO-d_6. Elemental analyses were determined with a ThermoFinnigan FlashEA 1112. IR spectra were collected on a Perkin–Elmer Spectrum BX FT-IR spectrophotometer.

Synthesis of Substituted 7-Hydroxythieno[3,2-*b*]pyridinones 2a–j; General Procedure

A suspension of sodium sulfide nonahydrate (0.01 mol, 1 equiv) in DMF (14 mL) was heated at 40 °C for 30 min. β-Substitued β-chloropropenonitrile (0.01 mol, 1 equiv) dissolved in DMF (4 mL) was added in one portion and the solution was heated at 60 °C for 90 min. Ethyl 4-chloroacetoacetate (0.01 mol, 1 equiv) in DMF (1 mL) was added and the solution was stirred at 60 °C for 90 min. A solution of NaOEt (0.02 mol, 2 equiv) in absolute EtOH (14 mL) was added in one portion and the solution was stirred at 60 °C for 30 min. The reaction was monitored by TLC. The reaction mixture was cooled to r.t. and poured into iced H_2O (150 mL). The pH was adjusted to 1 with HCl (37%) and the precipitate was filtered and washed with cold H_2O (2 × 25 mL). A suspension of the product in Et_2O (25 mL) was heated to reflux for 30 min then the solid was filtered while hot and washed with Et_2O (2 × 25 mL).

7-Hydroxy-2-phenylthieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (2a)

Yield: 72%; brown solid; mp 220–222 °C (dec.).

IR (KBr): 2814 (br s), 1621 (s), 1516 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.61 (s, 1 H, CH), 7.28 (s, 1 H, CH), 7.50 (m, 3 H, 3 × CH), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 11.52 (s, 1 H, NH), 11.78 (s, 1 H, OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 95.42, 112.90, 118.15, 125.71, 129.08, 129.32, 132.66, 137.95 145.54, 161.48, 164.04.

Anal. calcd for $C_{13}H_9NO_2S$: C, 64.18; H, 3.73; N, 5.76. Found: C, 64.32; H, 3.59; N, 5.61.

7-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)thieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (2b)

Yield: 74%; brown solid; mp 204–206 °C (dec.).

IR (KBr): 2916 (br s), 1620 (s), 1523 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.33 (s, 3 H, CH_3), 5.56 (s, 1 H, CH), 7.19 (s, 1 H, CH), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 11.43 (s, 1 H, NH), 11.58 (s, 1 H, OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 20.80, 93.27, 112.48, 125.91, 129.46, 129.90, 130.31, 139.46, 143.94, 149.05, 162.99, 163.68.

Anal. calcd for $C_{14}H_{11}NO_2S$: C, 65.35; H, 4.31; N, 5.44. Found: C, 65.23; H, 4.51; N, 5.72.

7-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)thieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (2c)

Yield: 80%; brown solid; mp 208–210 °C (dec.).

IR (KBr): 2835 (br s), 1667 (s), 1538 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.79 (s, 3 H, CH_3), 5.55 (s, 1 H, CH), 7.01 (d, J = 10 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.12 (s, 1 H, CH), 7.63 (d, J = 10 Hz, 2 H, 2 × CH), 11.42 (s, 1 H, NH), 11.58 (s, 1 H, OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 55.30, 94.43, 110.44, 111.73, 114.69, 125.14, 129.68, 143.94, 147.24, 160.05, 162.32, 163.71.

Anal. calcd for $C_{14}H_{11}NO_3S$: C, 61.52; H, 4.06; N, 5.12. Found: C, 61.75; H, 4.37; N, 5.19.

7-Hydroxy-2-(4-chlorophenyl)thieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (2d)

Yield: 95%; brown solid; mp 218–220 °C (dec.).

IR (KBr): 2819 (br s), 1672 (s), 1515 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.63 (s, 1 H, CH), 7.27 (s, 1 H, CH), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 11.67 (s, 1 H, NH), 11.71 (s, 1 H, OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 95.53, 113.53, 127.48, 128.70, 129.28, 131.09, 131.56, 133.56, 144.95, 161.51, 163.98.

Anal. calcd for $C_{13}H_8ClNO_2S$: C, 56.22; H, 2.90; N, 5.04. Found: C, 56.03; H, 3.08; N, 5.29.

7-Hydroxy-2-(4-fluorophenyl)thieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (2e)

Yield: 88%; brown solid; mp 212–214 °C (dec.).

IR (KBr): 2892 (br s), 1671 (s), 1524 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.99 (s, 1 H, CH), 7.30 (m, 3 H, 3 × CH), 7.77 (m, 2 H, 2 × CH), 9.20 (s, 1 H, NH), 12.34 (s, 1 H, OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 93.58, 113.40, 116.20, 116.55, 128.42, 128.90, 143.80, 147.34, 160.70, 163.04, 163.65.

Anal. calcd for $C_{13}H_8FNO_2S$: C, 59.76; H, 3.09; N, 5.36. Found: C, 59.64; H, 3.26; N, 5.56.

7-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)thieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (2f)

Yield: 98%; brown solid; mp 230–232 °C (dec.).

IR (KBr): 3559 (br s), 1731 (s), 1519 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.96 (s, 1 H, CH), 7.57 (s, 1 H, CH), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 11.50 (s, 1 H, NH), 11.60 (s, 1 H, OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 96.15, 113.08, 115.68, 126.46, 127.11, 138.79, 143.37, 143.53, 146.98, 161.78, 165.23.

Anal. calcd for $C_{13}H_8N_2O_4S$: C, 54.16; H, 2.80; N, 9.72. Found: C, 54.46; H, 2.67; N, 9.56.

2-(1,1′-Biphenyl)-4-yl-7-hydroxythieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (2g)

Yield: 80%; brown solid; mp 206–208 °C (dec.).

IR (KBr): 3027 (br s), 1664 (s), 1521 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.72 (s, 1 H, CH), 7.53 (s, 1 H, CH), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.48 (m, 3 H, 3 × CH), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.78 (m, 2 H, 2 × CH), 11.72 (s, 2 H, NH and OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 113.25, 126.86, 127.49, 127.94, 128.07, 128.19, 128.56, 128.99, 129.57, 131.09, 138.89, 141.22, 142.30, 162.64, 167.03.

Anal. calcd for $C_{19}H_{13}NO_2S$: C, 71.45; H, 4.10; N, 4.39. Found: C, 71.26; H, 4.45; N, 4.52.

2-*tert*-Butyl-7-hydroxythieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (2h)

Yield: 70%; brown solid; mp 210–212 °C (dec.).

IR (KBr): 2962 (br s), 1639 (s), 1507 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.33 (s, 9 H, 3 × CH_3), 5.55 (s, 1 H, CH), 6.71 (s, 1 H, CH), 11.44 (s, 2 H, NH and OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 32.09, 35.15, 95.06, 108.95, 112.55, 143.43, 161.70, 162.16, 164.74.

Anal. calcd for $C_{11}H_{13}NO_2S$: C, 59.17; H, 5.87; N, 6.27. Found: C, 59.05; H, 5.80; N, 6.07.

10-Hydroxy-5,6-dihydronaphtho[2′,1′:4,5]thieno[3,2-*b*]pyridin-8(7*H*)-one (2i)

Yield: 76%; brown solid; mp 228–230 °C (dec.).

IR (KBr): 2934 (br s), 1631 (s), 1516 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.93, (m, 4 H, 2 × CH_2), 5.65 (s, 1 H, CH), 7.29 (m, 3 H, 3 × CH), 7.45 (m, 1 H, CH), 11.60 (s, 2 H, NH and OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 20.51, 27.48, 95.38, 109.58, 123.10, 125.96, 127.16, 128.24, 128.42, 130.01, 135.27, 138.31, 142.03, 161.69, 164.62.

Anal. calcd for $C_{15}H_{11}NO_2S$: C, 66.89; H, 4.12; N, 5.20. Found: C, 66.63; H, 4.36; N, 5.35.

7-Hydroxy-3-methyl-2-phenylthieno[3,2-*b*]pyridin-5(4*H*)-one (2j)

Yield: 2%; brown solid; mp 220–222 °C (dec.).

IR (KBr): 3062 (br s), 1660 (s), 1520 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.27 (s, 3 H, CH_3), 5.64 (s, 1 H, CH), 7.45 (m, 5 H, 5 × CH), 11.45 (s, 2 H, NH and OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.97, 95.42, 109.55, 122.64, 128.42, 128.83, 128.93, 133.36, 140.19, 143.80, 161.23, 164.76.

Anal. calcd for $C_{14}H_{11}NO_2S$: C, 65.35; H, 4.31; N, 5.44. Found: C, 65.16; H, 4.67; N, 5.72.

4-Hydroxy-7-methylpyridino[2,3-*d*]thieno[3,2-*b*]pyridin-2(1*H*)-one (3)

Synthesised as for substituted **2a–j**, using 2-chloro-6-methylnicotinonitrile as starting material, K_2CO_3 as base and 85% phosphoric acid as acid to adjust the pH to 1.

Yield: 80%; brown solid; mp 214–216 °C (dec.).

IR (KBr): 3247 (br s), 1639 (s), 1543 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.49 (s, 3 H, CH_3), 5.87 (s, 1 H, CH), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH), 8.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH), 11.70 (s, 2 H, NH and OH).

^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO-d_6): δ = 24.16, 97.39, 107.92, 120.16, 121.31, 130.46, 136.19, 158.62, 159.43, 162.01, 164.29.

Anal. calcd for $C_{11}H_8N_2O_2S$: C, 56.88; H, 3.47; N, 12.06. Found: C, 56.76; H, 3.12; N, 12.30.

Acknowledgment

We thank the 'Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche' for a PhD grant to D.T. We thank also the 'Université du Luxembourg' for financial support to P.S. We thank Veronique Poddig for recording NMR spectra.

References

(1) (a) Franck, R.; Gilligan, J.-M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 222. (b) Bornstein, J.; Reid, W.; Torres, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2760. (c) Bruckle, D.; Cantello, B.; Smith, H.; Spicer, B. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 726.
(2) McQuaid, L. A.; Smith, E. C. R.; Lodge, D.; Pralon, E.; Wikel, J. H.; Calligaro, D. O.; O'Malley, P. J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3423.
(3) Buschtaller, H.-P.; Siebert, C.; Steimetz, R.; Frank, A.; Berger, M.; Gottschlisich, R.; Leibrock, J.; Krug, M.; Steinhilber, D.; Noe, C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 864.
(4) Lee, D.-J.; Kim, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4867.
(5) Rodinovskaya, L.; Shestopalov, A.; Gromova, A.; Shestopalov, A. *Synthesis* **2006**, 2357.
(6) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 1026.
(7) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 275.
(8) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 276.
(9) Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915.
(10) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1979**, 241.
(11) Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis* **2002**, 1096.
(12) Prim, D.; Fuss, A.; Kirsch, G.; Silva, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1175.
(13) (a) Mariella, R.; Cope, A.; Krueger, J.; Marshall, D. *Org. Synth.* **1963**, *4*, 210. (b) Hardtmann, G. E.; Huegi, B.; Koletar, G.; Kroin, S.; Ott, H. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 636.

A Useful One-Pot Procedure for Obtaining 2-Aryl-5-nitrothiophenes from Bromonitromethane and 3-Aryl-3-chloro-propenals

Juan C. Rodríguez-Domínguez,[a] David Thomae,[a] Pierre Seck,[b] Gilbert Kirsch*[a]

[a] Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, Université Paul Verlaine-Metz, 1 Boulevard Arago, Metz, 57070, France
Fax +33(3)87315801; E-mail: kirsch@univ-metz.fr

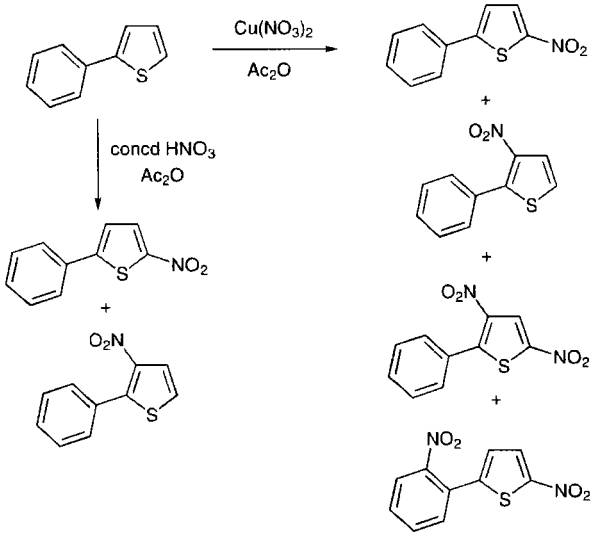
[b] Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication, Université du Luxembourg, 162 A, Avenue de la Faiencerie, 1511 Luxembourg

Received 19 October 2007

Abstract: A one-pot procedure was developed to prepare new 2-aryl-5-nitrothiophenes efficiently from bromonitromethane and 3-chloro-3-aryl-propenals. Nitrothiophenes were synthesized in good yields with a simple and easy workup procedure.

Key words: 5-nitrothiophenes, bromonitromethane, 3-aryl-3-chloro-propenals

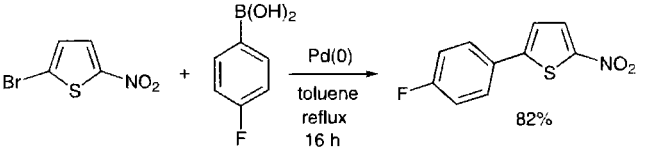
2-Aryl-5-nitrothiophenes show inhibitory activity against some microorganisms[1] and are used as intermediates in the preparation of potent inhibitors of 5-lipoxygenase.[2] They were prepared by direct nitration of the 2-phenylthiophene with either nitric acid or different proportions of $Cu(NO_3)_2$ in acetic anhydride[3] but in all cases mononitration was not selective and also dinitration took place. When nitric acid was employed, a mixture of 2-nitro-5-phenyl and 3-nitro-2-phenylthiophenes was obtained. If the reaction was carried out with $Cu(NO_3)_2$, mixtures of 3-nitro-2-phenyl, 2-nitro-5-phenyl, 3,5-dinitro-2-phenyl, and 2-nitro-5-(2-nitrophenyl)thiophenes were recovered as final products (Scheme 1).



Scheme 1 Direct nitration of 2-phenylthiophene by either concentrated nitric acid or copper nitrate in acetic anhydride

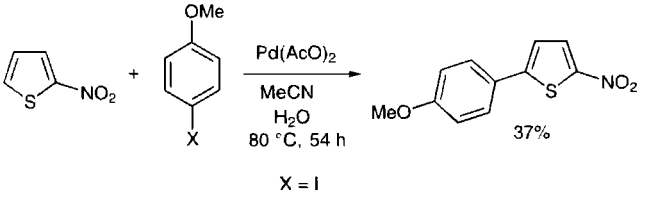
SYNLETT 2008, No. 2, pp 0286–0288
Advanced online publication: 21.12.2007
DOI: 10.1055/s-2007-1000881; Art ID: G31507ST
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Another way for preparing 2-aryl-5-nitrothiophenes is the Suzuki coupling of the 2-bromo-5-nitrothiophene with the corresponding aryl boronic acids (Scheme 2).[2]



Scheme 2 Synthesis of the 5-(4-fluorophenyl)-2-nitrothiophene by Suzuki coupling (palladium complexes were used)

This coupling reaction was applied for the same purpose in order to obtain the 2-nitro-5-(4-methoxy)phenylthiophene from the corresponding iodophenyl derivative (Scheme 3).[4,5] Even if Suzuki coupling allows the obtainment of the aryl nitrothiophene in good yield (Scheme 2), usually palladium catalysis requires long reaction times to prepare the targeted derivatives (Schemes 2 and 3). In the case when *p*-iodoanisole was employed (Scheme 3), the isolated yield was low.[5]



Scheme 3 Synthesis of the 5-(4-methoxyphenyl)-2-nitrothiophene by Suzuki coupling (palladium acetate was used)

Bromonitromethane is a versatile reagent used in stabilized solutions as biocide,[6] in the synthesis of 1-bromo-1-nitroalkan-2-ols,[7] polyfunctionalized nitrocyclopropanes,[8] aryl nitromethanes, and as bromine donor.[9] It has also been utilized in the synthesis of 2-nitrobenzofuran and 2-nitro-2,3-dihydrobenzofuran-3-ols,[10,11] nitrobenzothiophenes, and nitrothiazoles.[12]

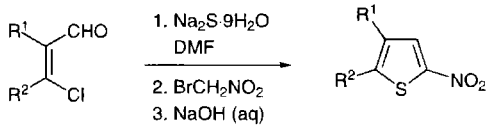
In the thiophene series only few examples have been described; in the case of 2-*tert*-butyl-5-nitrothiophene,[13] no experimental details are given. In order to synthesize new 2-aryl-5-nitrothiophenes, we have developed a one-pot procedure allowing access to thiophene derivatives in

good yields with a simple workup procedure (Scheme 4).[14]

Starting 3-aryl-3-chloro-2-propenals were prepared as described earlier and spectroscopic data match with those reported in literature.[15] New 3-(3-bromophenyl)-3-chloro-2-propenal was adequately characterized.[16]

Bromonitromethane was prepared according to Fishwick et al.[12] Freshly distilled nitromethane was used and bromine was dropped in 5 seconds instead of 35 seconds as reported. With this slight modification only monobromination is effected and bromonitromethane could be used without further purification.[17]

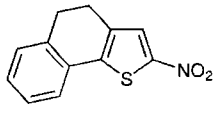
In order to obtain 2-nitrophenylthiophenes, we performed reactions in a one-pot procedure from 3-aryl-3-chloro-2-propenals, which are converted into the corresponding sodium 3-aryl propenal-3-thiolates by reacting with $Na_2S{\cdot}9H_2O$ in dimethylformamide. Addition of bromonitromethane and subsequent basic catalyzed intramolecular cyclization gave the desired mononitrothiophenes in good yields with an easy workup procedure.



Scheme 4 Developed procedure to obtain mononitrophenylthiophenes from 3-chloroacroleins and bromonitromethane

Structures of prepared compounds are referred to in Table 1.

Table 1 Prepared Mononitrophenylthiophenes

Entry	R^1	R^2	Yield (%)
1	H	4-Chlorophenyl	71.3
2	H	4-Fluorophenyl	61.7
3	H	4-Methylphenyl	82.6
4	H	4-Methoxyphenyl	73.5
5	H	4-Nitrophenyl	74.8
6	H	1,1′-Biphenyl-4-yl	61.5
7	H	3-Bromophenyl	70.6
8			85.2

All prepared nitrothiophenes were purified by recrystallization. Chemical properties and spectroscopic data of known and new 2-aryl-5-nitrothiophenes are shown.[18]

Acknowledgment

We are grateful to the French Ministry of National Education, Higher Education and Research for a PhD grant (D.T). We also thank the Ministère de la Culture, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche de Luxembourg for the financial support and Mrs. Véronique Poddig for recording the NMR spectra.

References and Notes

(1) Morley, J. O.; Matthews, T. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 359.
(2) Beers, S. A.; Malloy, E. A.; Wu, W.; Wachter, M.; Ansell, J.; Singer, M.; Steber, M.; Barbone, A.; Kirchner, T.; Ritchie, D.; Argentieri, D. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 779.
(3) (a) Gronowitz, S.; Gjos, N. *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2823. (b) Gronowitz, S.; Gjos, N. *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 1851.
(4) Lavenot, L.; Gozzi, C.; Ilg, K.; Orlova, I.; Penalva, V.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 49..
(5) Gozzi, C.; Lavenot, L.; Ilg, K.; Penalva, V.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867.
(6) Termine, E. J.; Dallmier, A. W.; Yeoman, A. M. US 5866511, **1999**.
(7) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; García-Granda, S.; Díaz, M. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5979.
(8) Ballini, R.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Synlett* **2003**, 1704.
(9) Sherrill, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2753.
(10) Ohishi, Y.; Doi, Y.; Nakanishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4260.
(11) Tromelin, A.; Demerseman, P.; Royer, R. *Synthesis* **1985**, 1074.
(12) Fishwick, B. R.; Rowles, D. K.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1171.
(13) Cagniant, P.; Kirsch, G. *C. R. Seances Acad. Sci., Ser. C* **1975**, *273*, 35.
(14) **Typical Experimental Procedure for Obtaining Mononitrophenylthiophenes**
Sodium sulfide ($Na_2S{\cdot}9H_2O$, 0.05 mol) was suspended in DMF (98 mL) and stirred at 40 °C for 30 min. After that time the corresponding 2-chloroacrolein (0.05 mol) was added. The mixture was then heated at 55 °C for 90 min and left to reach r.t. Bromonitromethane (0.05 mol) was slowly dropped at r.t. and left to stir at 55 °C for another 90 min. The reaction was followed by TLC (*n*-hexane–EtOAc, 3:1) and, once finished, NaOH (0.05 mol) in H_2O (10 mL) was added and the mixture was left to stir 30 min at the same temperature. The mixture was poured onto H_2O with good stirring and the obtained precipitate was filtered, washed with H_2O, and dried at r.t. until the weight was constant.
(15) Prim, D.; Fuss, A.; Kirsch, G.; Silva, A. M. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1175.
(16) **3-(3-Bromophenyl)-3-chloro-2-propenal**
Yield 74.3%; orange solid, mp 64–65 °C (from EtOH). ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, HCO), 8.04 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, PhH), 7.87 (dd, 1 H, PhH), 7.75 (dd, 1 H, PhH), 7.46 (m, 1 H, PhH), 7.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, H2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ = 191.30, 148.43, 136.99, 134.49, 130.96, 129.53, 126.25, 125.39, 122.23. Anal. Calcd for C_9H_6BrClO (245.50): C, 44.03; H, 2.46; Br, 32.55; Cl, 14.44. Found: C, 43.99; H, 2.50; Br, 32.59; Cl, 14.41.
(17) Purity was checked by ^{1}H NMR spectroscopy using a Bruker 250 MHz instrument.

(18) Reagents were purchased from ACROS Organics. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out by using SilicaGel 60 F-254 plates and *n*-hexane–EtOAc (3:1) as an eluent. Melting points were determined on a Stuart Scientific SMP 3 capillary melting point apparatus and are uncorrected. IR spectra were performed in a Perkin Elmer Spectrum BxFT-IR spectrophotometer. Elemental analyses were conducted in a LECO CHNS 932 instrument.

2-(4-Chlorophenyl)-5-nitrothiophene (**1**): mp 121–124 °C (from EtOH). IR (KBr): ν = 1534 (NO_2), 1333 (NO_2) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.19 (d, $J_{4,3}$ = 7.5 Hz, 1 H, H4), 7.88 (d, *J* = 10.0 Hz, 2 H, HPh), 7.72 (d, $J_{3,4}$ = 5.0 Hz, 1 H, H3), 7.58 (d, *J* = 10 Hz, 2 H, HPh). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ = 149.83, 149.57, 134.86, 131.27, 129.44, 129.31, 127.79, 124.56. Anal. Calcd for $C_{10}H_6ClNO_2S$ (239.68): C, 50.11; H, 2.52; Cl, 14.79; N, 5.84; S, 13.38. Found: C, 50.20; H, 2.60; Cl, 14.70; N, 5.80; S, 13.32.

2-(4-Fluorophenyl)-5-nitrothiophene (**2**): mp 124–126 °C (from EtOH); mp_{Lit} 129–130 °C.[2] IR (KBr): ν = 1536 (NO_2), 1334 (NO_2) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.14 (d, *J* = 4.25 Hz, 1 H), 7.87 (dd, 2 H, HPh), 7.63 (d, *J* = 4.25 Hz, 1 H), 7.33 (m, 2 H, HPh). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ = 161.1, 150.2, 131.3, 128.6, 128.4, 124.1, 116.8, 116.5.

2-(4-Methylphenyl)-5-nitrothiophene (**3**): mp 86–87 °C (from diisopropyl ether). IR (KBr): ν = 1510 (NO_2), 1333 (NO_2) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.13 (d, *J* = 4.45 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8.07 Hz, 2 H, HPh), 7.61 (d, *J* = 4.37 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 7.72 Hz, 2 H, HPh), 2.34 (s, 3 H, CH_3). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ = 151.85, 140.36, 131.37, 130.02, 128.71, 126.12, 123.38, 20.85. Anal. Calcd for $C_{11}H_9NO_2S$ (219.26): C, 60.26; H, 4.14; N, 6.39; S, 14.62. Found: C, 60.30; H, 4.19; N, 5.32; S, 14.68.

2-(4-Methoxyphenyl)-5-nitrothiophene (**4**): mp 129–131 °C (from cyclohexane); mp_{Lit} 135 °C.[5] IR (KBr): ν = 1536 (NO_2), 1337 (NO_2) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.14 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H4), 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, HPh), 7.57 (d, $J_{3,4}$ = 5.0 Hz, 1 H, H3), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, HPh), 3.83 (s, 3 H, OCH_3). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ = 160.95, 152.04, 148.05, 130.44, 127.47, 123.71, 122.66, 114.86, 55.19. Anal. Calcd for $C_{11}H_9NO_3S$ (235.26): C, 50.11; H, 2.52; Cl, 14.79; N, 5.84; S, 13.38. Found: C, 56.16; H, 3.86; N, 5.95; S, 13.63.

2-(4-Nitrophenyl)-5-nitrothiophene (**5**): mp 166–170 °C (from EtOH); mp_{Lit} 179 °C (from EtOH–H_2O).[3] IR (KBr): ν = 1516 (NO_2), 1345 (NO_2) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.29 (d, *J* = 8.65 Hz, 2 H, HPh), 8.21 (dd, 1 H), 8.09 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, HPh), 7.87 (dd, 1 H). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ = 151.17, 147.81, 137.35, 131.02, 130.27, 127.24, 126.51, 124.41.

2-[1,1′-Biphenyl]-4-yl-5-nitrothiophene (**6**): mp 166–169 °C (from EtOH). IR (KBr): ν = 1485 (NO_2), 1300 (NO_2) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.37–7.82 (m, 11 H). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ = 152.2, 148.8, 148.7, 138.3, 132.1, 131.1, 128.3, 128.1, 127.5, 125.4, 125.1, 124.7. Anal. Calcd for $C_{16}H_{11}NO_2S$ (281.33): C, 68.31; H, 3.94; N, 4.98; S, 11.40. Found: C, 68.38; H, 4.01; N, 4.95; S, 11.36.

2-(3-Bromophenyl)-5-nitrothiophene (**7**): mp 76–79 °C (from EtOH). IR (KBr): ν = 1534 (NO_2), 1470 (NO_2) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H3-Thioph), 8.07–8.05 (m, 1 H), 7.82–7.79 (m, 1 H), 7.75 (d, *J* = 5.0 Hz, H4-Thioph), 7.68–7.64 (m, 1 H), 7.44 (t, 1 H). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ = 150.06, 133.65, 132.81, 131.48, 131.08, 128.57, 125.34, 125.08, 122.74, 122.72. Anal. Calcd for $C_{10}H_6BrNO_2S$ (284.13): C, 42.27; H, 2.13; Br, 28.12; N, 4.93; S, 11.29. Found: C, 42.22; H, 2.16; Br, 28.08; N, 4.89; S, 11.25.

2-Nitro-4,5-dihydronaphtho[1,2b]thiophene (**8**): mp 114–116 °C (from EtOH). IR (KBr): ν = 1531 (NO_2), 1326 (NO_2) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.09 (s, 1 H, H3-Thioph), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.37–7.32 (m, 3 H), 2.96–2.93 (m, 2 H, CH_2), 2.87–2.84 (m, 2 H, CH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ = 147.75, 143.91, 137.50, 136.20, 130.63, 130.03, 128.64, 128.49, 127.52, 123.99, 27.43, 22.78. Anal. Calcd for $C_{12}H_9NO_2S$ (231.27): C, 62.32; H, 3.92; N, 6.06; S, 13.87. Found: C, 62.40; H, 3.99; N, 6.10; S, 13.84.

Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Tetrahedron
Tetrahedron 64 (2008) 3232–3235
www.elsevier.com/locate/tet

One-pot synthesis of substituted 3-amino-2-nitrothiophenes and selenophenes

David Thomae [a], Juan Carlos Rodriguez Dominguez [a], Gilbert Kirsch [a,*], Pierre Seck [b]

[a] *Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 METZ, France*
[b] *Laboratoire de Chimie, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication, Université du Luxembourg, 162a, avenue de la Faïencerie, L-1511 Luxembourg, Luxembourg*

Received 11 December 2007; received in revised form 15 January 2008; accepted 17 January 2008
Available online 25 January 2008

Abstract

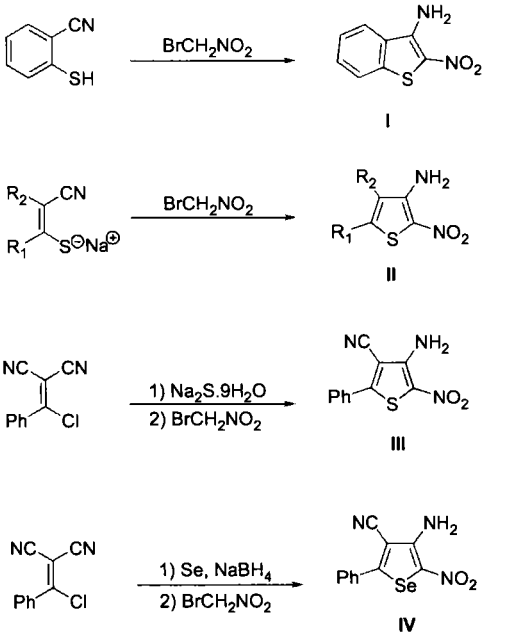
In this work, we described an easy preparation of substituted 3-amino-2-nitrothiophenes and selenophenes. Substituted β-chloroacrylonitriles were reacted with sodium sulfide or sodium selenide and bromonitromethane to yield the expected compounds in a one-pot three-step procedure in good yields.
© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: 3-Amino-2-nitrothiophenes; 3-Amino-2-nitroselenophenes; Bromonitromethane; Substituted β-chloroacrylonitriles

1. Introduction

Nitrothiophene derivatives have some versatile biological uses.[1,2] It has been showed that they inhibit the growth of *Escherichia Coli, Micrococcus Luteus* and *Aspergillus Niger*.[1] They were also used as the precursors of *N*-(5-substituted)-thiophene-2-alkylsulfonamides, which are potent inhibitors of 5-lipoxygenase.[2] Moreover, 3-amino-2-nitrobenzo[*b*]thiophene was used as starting material for the preparation of dyes.[3]

The synthesis of substituted 3-amino-2-nitrothiophenes has not been very much described especially by using bromonitromethane as one of the reagents. Only a few teams worked in this field of investigation. Fishwick et al. described the preparation of 3-amino-2-nitrobenzo[*b*]thiophene (**I**) starting from 2-sulfanylbenzonitrile and bromonitromethane (Scheme 1).[4] In the same paper, they synthesized some 3-amino-2-nitrothiophenes starting from the sodium salt of disubstituted 3-sulfanyl-2-propenenitriles and bromonitromethane (Scheme 1).[4] They obtained compounds (**II**) in yields ranging from 30% to 70%. Only one thiophene (**III**) was synthesized by Gewald and Hain starting



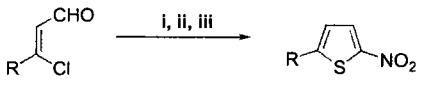
Scheme 1. 3-Amino-2-nitrophenes and 3-amino-2-nitroselenophene in the literature. R_1=–S–Me, R_2=–CN, $-CO_2Et$, $-CONH_2$; R_1=–NH–Ph, R_2=–CN, $-CO_2Et$, $-SO_2PH$.

* Corresponding author. Tel.: +33 3 87 31 52 95; fax: +33 3 87 31 58 01.
E-mail address: kirsch@univ-metz.fr (G. Kirsch).

0040-4020/$ - see front matter © 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tet.2008.01.078

from a disubstituted β-chloroacrylonitrile using sodium sulfide and bromonitromethane.[5] In the same publication, they described the formation of 5-phenyl-3-amino-2-nitroselenophene **IV** (Scheme 1).

Recently, we have described some examples of preparation of substituted 2-nitrothiophenes **V** starting from β-substituted-β-chloroacroleins (Scheme 2).[10] In this work, in continuation of previous research on the synthesis of 3-aminothiophenes and selenophenes and their use for condensed systems,[6–9] we describe the preparation of new substituted 3-amino-2-nitrothiophenes and selenophenes (Scheme 2).

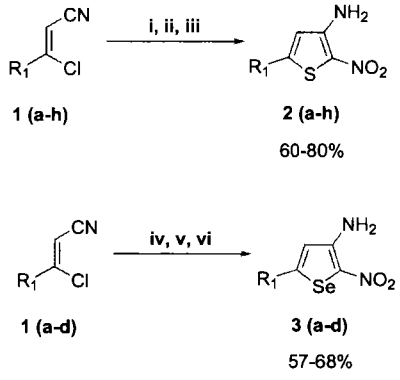


V

Scheme 2. Substituted 2-nitrothiophenes synthesized by our team. (i) $Na_2S·9H_2O$, DMF; (ii) $BrCH_2NO_2$; (iii) NaOH.

2. Results and discussion

From β-chloroacroleins, the access to the β-chloroacrylonitriles gave us the opportunity to prepare the substituted 3-amino-2-nitrothiophenes **2(a–h)** and 3-amino-2-nitroselenophenes **3(a–d)** in a one-pot procedure (Scheme 3).



Scheme 3. 3-Amino-2-nitrothiophenes and 3-amino-2-nitroselenophenes. (i) $Na_2S·9H_2O$, DMF; (ii) $BrCH_2NO_2$; (iii) NaOH; (iv) Na_2Se, DMF; (v) $BrCH_2NO_2$; (vi) NaOH.

Starting material **1** was prepared by Vilsmeier–Haack–Arnold reaction, oximation and dehydration. This method has already been described by different groups.[6–8,11] Bromonitromethane was obtained with a slight modification to the method established by Fishwick et al.[4] Freshly distilled nitromethane was used and bromine was added at 0 °C in only 5 s instead of 35 s as reported. With this change, bromonitromethane was obtained in 61% yield avoiding the formation of dibromonitromethane and tribromonitromethane as we described recently.[10a] Bromonitromethane was used without further purification.

Preparation of substituted 3-amino-2-nitrothiophenes **2(a–h)** was very straightforward. Sodium sulfide nonahydrate was added to β-chloroacrylonitriles **1(a–h)** in DMF and heated at 55 °C to form the thiolate. Bromonitromethane was added dropwise at room temperature. Cyclization was performed by the addition of a solution of sodium hydroxide. Pouring the reaction mixture in water gave the compounds **2(a–h)** in good yields (Table 1).

Table 1.
Prepared substituted 3-amino-2-nitrothiophenes

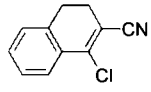
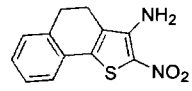
Entry	Substituted β-chloroacrylonitrile **1**	Substituted 3-amino-2-nitrothiophene **2**	Yield (%)
a	R_1=*p*-CH_3–Ph–	R_1=*p*-CH_3–Ph–	60
b	R_1=*p*-CH_3O–Ph–	R_1=*p*-CH_3O–Ph–	62
c	R_1=*p*-Cl–Ph–	R_1=*p*-Cl–Ph–	64
d	R_1=*t*-Bu–	R_1=*t*-Bu–	70
e	R_1=*p*-F–Ph–	R_1=*p*-F–Ph–	80
f	R_1=*p*-NO_2–Ph–	R_1=*p*-NO_2–Ph–	70
g	R_1=*p*-Ph–Ph–	R_1=*p*-Ph–Ph–	78
h			80

Table 2.
Prepared substituted 3-amino-2-nitroselenophenes

Entry	Substituted β-chloroacrylonitrile **1**	Substituted 3-amino-2-nitroselenophene **3**	Yield (%)
a	R_1=*p*-CH_3–Ph–	R_1=*p*-CH_3–Ph–	58
b	R_1=*p*-CH_3O–Ph–	R_1=*p*-CH_3O–Ph–	66
c	R_1=*p*-Cl–Ph–	R_1=*p*-Cl–Ph–	57
d	R_1=*t*-Bu–	R_1=*t*-Bu–	62

As for **2(a–h)**, the preparation of substituted 3-amino-2-nitroselenophenes **3(a–d)** was very straightforward. Sodium selenide was prepared by a known method.[9a] Freshly prepared sodium selenide reacts with β-chloroacrylonitriles **1(a–d)** in DMF at 60 °C to form the selenolate. After 2 h, bromonitromethane was added dropwise at 0 °C and then heated to 60 °C for 2 h. Cyclization was performed by the addition of a solution of sodium hydroxide. Pouring the reaction mixture in water gave compounds **3(a–d)** in good yields (Table 2).

3. Conclusion

In conclusion, an easy way of synthesizing 3-amino-2-nitrothiophenes and selenophenes was developed. These new compounds open many possibilities for further synthesis.

4. Experimental section

4.1. General

Reagents were purchased from ACROS Organics. Thin Layer Chromatography (TLC) was carried out by using Silica Gel 60 F-254 plates and *n*-hexane/ethyl acetate (3:1) as an eluent. Melting points were determined on a Stuart Scientific SMP 3 capillary melting point apparatus and are uncorrected. IR spectra were performed in a Perkin Elmer Spectrum BxFT-IR spectrophotometer. Elemental analyses were done in a LECO CHNS 932 equipment.

4.2. Synthesis of substituted β-chloroacrylonitriles 1(a–h): general procedure

Compounds **1(a–h)** were prepared as described earlier.[6–8,11] Derivatives **1(a–h)** recrystallized in cyclohexane gave better

yields in the following reaction as when using the crude product.

4.3. Synthesis of substituted 3-amino-2-nitrothiophenes 2(a–h): general procedure

$Na_2S \cdot 9H_2O$ (0.05 mol) was suspended in DMF (98 mL) and stirred at 40 °C for 30 min. After that time, the corresponding β-chloroacrylonitriles **1(a–h)** (0.05 mol) were added. The mixture is heated at 55 °C for 90 min and left to reach room temperature. Bromonitromethane (0.05 mol) was slowly dropped at room temperature and left to stir at 55 °C for another 90 min. The reaction was followed by TLC [*n*-hexane/ethyl acetate (3:1)] and once finished NaOH (0.05 mol) in water (10 mL) was added and left to stir 30 min at the same temperature. The mixture was poured onto water (500 mL) with good stirring. The precipitate was filtered, washed with water, dried at room temperature until constant weight and purified by recrystallization or column chromatography.

4.3.1. 3-Amino-5-(4-methylphenyl)-2-nitrothiophene (2a)

Yield: 60%. Recrystallization in EtOH gave a brown solid; mp 224–227 °C. IR (KBr): 3437 (s), 3307 (s), 1554 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 2.29 (s, 3H, CH_3), 6.98 (s, 1H, C*H*), 7.22 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 7.61 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 8.20 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 20.91, 114.29, 125.90, 128.68, 129.94, 140.76, 149.89, 152.10, 155.56. Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2O_2S$: C, 56.39; H, 4.30; N, 11.96. Found: C, 56.55; H, 4.51; N, 11.72.

4.3.2. 3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-nitrothiophene (2b)

Yield: 62%. Recrystallization in EtOH gave a yellow solid; mp 213–215 °C. IR (KBr): 3430 (s), 3307 (s), 1552 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 3.83 (s, 3H, CH_3O), 6.92 (s, 1H, C*H*), 7.05 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 7.67 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, C*H*), 8.18 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 55.44, 113.37, 114.78, 119.58, 123.90, 127.68, 149.97, 152.33, 161.23. Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2O_3S$: C, 52.79; H, 4.03; N, 11.19. Found: C, 52.68; H, 4.17; N, 11.03.

4.3.3. 3-Amino-5-(4-chlorophenyl)-2-nitrothiophene (2c)

Yield: 64%. Recrystallization in EtOH gave a yellow solid; mp 269–270 °C. IR (KBr): 3433 (s), 3284 (s), 1561 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 7.04 (s, 1H, C*H*), 7.57 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 7.73 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 8.22 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 115.63, 120.34, 127.80, 129.41, 130.30, 135.21, 148.00, 151.82. Anal. Calcd for $C_{10}H_7ClN_2O_2S$: C, 47.16; H, 2.77; N, 11.00. Found: C, 47.23; H, 2.61; N, 10.82.

4.3.4. 3-Amino-5-tert-butyl-2-nitrothiophene (2d)

Yield: 70%. Recrystallization in cyclohexane/ethanol gave a yellow solid; mp 132–134 °C. IR (KBr): 3431 (s), 3312 (s), 1557 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 1.25 (s, 9H, 3×CH_3), 6.46 (s, 1H, C*H*), 8.02 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 30.60, 35.00, 114.66, 115.95, 151.63, 165.40. Anal. Calcd for $C_8H_{12}N_2O_2S$: C, 47.98; H, 6.04; N, 13.99. Found: C, 47.84; H, 6.14; N, 14.18.

4.3.5. 3-Amino-5-(4-fluorophenyl)-2-nitrothiophene (2e)

Yield: 80%. Filtration while hot in ethanol gave a green solid; mp 230–232 °C. IR (KBr): 3442 (s), 3304 (s), 1525 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 6.97 (s, 1H, C*H*), 7.32 (m, 2H, 2×C*H*), 7.75 (m, 2H, 2×C*H*), 8.18 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 115.13, 116.25, 120.17, 128.41, 148.39, 151.92, 161.30, 165.26. Anal. Calcd for $C_{10}H_7FN_2O_2S$: C, 50.41; H, 2.96; N, 11.76. Found: C, 50.16; H, 2.77; N, 11.96.

4.3.6. 3-Amino-2-nitro-5-(4-nitrophenyl) thiophene (2f)

Yield: 70%. Recrystallization in EtOH gave a brown solid; mp 244–246 °C. IR (KBr): 3458 (s), 3308 (s), 1511 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 7.19 (s, 1H, C*H*), 7.96 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 8.26 (s, 2H, NH_2), 8.28 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 117.80, 121.39, 124.44, 127.24, 137.33, 146.05, 148.01, 151.84. Anal. Calcd for $C_{10}H_7N_3O_4S$: C, 45.28; H, 2.66; N, 15.84. Found: C, 45.13; H, 2.79; N, 15.72.

4.3.7. 3-Amino-5-[1,1'-biphenyl]-4-yl-2-nitrothiophene (2g)

Yield: 78%. Column chromatography with eluent cyclohexane/ethyl acetate (8/2) gave a brown solid; mp 126–128 °C (dec). IR (KBr): 3420 (s), 3305 (s), 1560 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 7.06 (s, 1H, C*H*), 7.50 (m, 4H, 4×C*H*), 7.75 (m, 5H, 5×C*H*), 8.22 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 114.95, 120.23, 126.59, 127.25, 127.49, 128.12, 129.04, 130.39, 138.80, 142.10, 149.13, 151.59. Anal. Calcd for $C_{16}H_{12}N_2O_2S$: C, 64.85; H, 4.08; N, 9.45. Found: C, 65.01; H, 4.27; N, 9.22.

4.3.8. 3-Amino-2-nitro-4,5-dihydronaphtho[1,2-b]-thiophene (2h)

Yield: 80%. Recrystallization in EtOH gave a yellow solid; mp 217–218 °C. IR (KBr): 3432 (s), 3307(s), 1545 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 2.71 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.97 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, CH_2), 7.34 (m, 3H, 3×C*H*), 7.43 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 8.18 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 20.14, 26.85, 119.86, 124.06, 126.43, 127.31, 128.01, 128.44, 130.32, 136.59, 142.04, 150.10. Anal. Calcd for $C_{12}H_{10}N_2O_2S$: C, 58.52; H, 4.09; N, 11.37. Found: C, 58.23; H, 4.22; N, 11.41.

4.4. Preparation of sodium selenide: general procedure

Selenium (0.01 mol) was added to a solution of NaOH (0.056 mol) and sodium formaldehyde sulfoxylate (0.024 mol) in water (10 mL). After stirring for 1 h at 50 °C, the white precipitate was filtered under an inert atmosphere and rapidly used in the next step.

4.5. Synthesis of substituted 3-amino-2-nitroselenophenes 3(a–d): general procedure

Na_2Se (0.01 mol) was suspended in DMF (10 mL) and stirred at 60 °C for 30 min. After that time, the corresponding β-chloroacrylonitriles **1(a–d)** (0.01 mol) dissolved in 5 mL of

DMF was added. The mixture was heated at 60 °C for 2 h and cooled to 0 °C. Bromonitromethane (0.01 mol) was slowly dropped at 0 °C. After addition, the mixture was heated for 2 h at 60 °C. The reaction is followed by TLC (CH_2Cl_2) and once finished NaOH (0.01 mol) in water (7 mL) was added and left to stir for 1 h at the same temperature. The mixture was poured onto water (150 mL) with good stirring. The precipitated was filtered, washed with water, dried at room temperature until constant weight and recrystallized in EtOH.

*4.5.1. 3-Amino-5-(4-methylphenyl)-2-nitro-3-selenophene (**3a**)*

Yield: 76%. Recrystallization in EtOH gave a green solid; mp 246–248 °C. IR (KBr): 3427 (s), 3305 (s), 1606 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 2.33 (s, 3H, CH_3), 7.23 (s, 1H, C*H*), 7.22 (d, J=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 7.44 (d, J=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 8.44 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 20.89, 117.88, 118.28, 126.19, 129.27, 129.52, 140.87, 154.36, 154.79. Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2O_2Se$: C, 46.99; H, 3.58; N, 9.96. Found: C, 46.89; H, 3.39; N, 10.01.

*4.5.2. 3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-nitro-3-selenophene (**3b**)*

Yield: 66%. Recrystallization in EtOH gave a yellow solid; mp 228–230 °C. IR (KBr): 3441 (s), 3325 (s), 1597 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 3.78 (s, 3H, CH_3), 7.04 (d, J=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 7.17 (s, 1H, C*H*), 7.58 (d, J=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 8.38 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 55.44, 103.55, 114.34, 114.59, 117.21, 127.97, 129.76, 154.62, 161.31. Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2O_3Se$: C, 44.46; H, 3.39; N, 9.43. Found: C, 44.32; H, 3.27; N, 9.55.

*4.5.3. 3-Amino-5-(4-chlorophenyl)-2-nitro-3-selenophene (**3c**)*

Yield: 57%. Recrystallization in EtOH gave a green solid; mp 274–276 °C. IR (KBr): 3420 (s), 3280 (s), 3160 (s), 1624 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 7.29 (s, 1H, C*H*), 7.52 (d, J=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 2H, 2×C*H*), 8.41 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 97.63, 119.37, 128.05, 129.56, 130.32, 135.22, 152.81, 154.00. Anal. Calcd for $C_{10}H_7ClN_2O_2Se$: C, 39.82; H, 2.34; N, 9.29. Found: C, 39.73; H, 2.22; N, 9.41.

*4.5.4. 3-Amino-5-tert-butyl-2-nitro-3-selenophene (**3d**)*

Yield: 62%. Recrystallization in EtOH gave an orange solid; mp 136–138 °C. IR (KBr): 3415 (s), 3302 (s), 2965 (s), 1617 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO): δ 1.23 (s, 9H, 3×CH_3), 6.74 (s, 1H, C*H*), 8.28 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO): δ 31.40, 36.78, 117.60, 118.23, 153.90, 172.07. Anal. Calcd for $C_8H_{12}N_2O_2Se$: C, 38.88; H, 4.89; N, 11.33. Found: C, 38.95; H, 4.71; N, 11.47.

Acknowledgements

We are grateful to the 'Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche' for a Ph.D. grant to D.T. We thank the 'Ministère de la Culture, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche de Luxembourg' for the financial support to J.C.R.D. and P.S. We also thank Mrs. Veronique Poddig for recording NMR spectra.

References and notes

1. Morley, J. O.; Matthews, T. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 359.
2. Beers, S. A.; Malloy, E. A.; Wu, W.; Wachter, M.; Ansell, J.; Singer, M.; Steber, M.; Barbone, A.; Kirchner, T.; Ritchie, D.; Argentieri, D. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 779.
3. Hallas, G.; Towns, A. D. *Dyes Pigments* **1997**, *3*, 219.
4. Fishwick, B. R.; Rowles, D. K.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1171.
5. Gewald, K.; Hain, U. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 455.
6. Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis* **2002**, 1096.
7. Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 1027.
8. Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 2153.
9. (a) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synlett* **2003**, 855; (b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis* **2004**, 451; (c) Cagniant, P.; Perin, P.; Kirsch, G.; Cagniant, D. *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1973**, *277*, 37; (d) Cagniant, P.; Perin, P.; Kirsch, G.; Cagniant, D. *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1974**, *279*, 851.
10. (a) Rodriguez Dominguez, J. C.; Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synlett* **2008**, 286; (b) Cagniant, P.; Kirsch, G. *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1975**, *281*, 35.
11. (a) Ren, W.-Y.; Rao, K.; Kein, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1757; (b) Vega, S.; Gil, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1757; (c) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 275; (d) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 276; (e) Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915; (f) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1979**, 241.

Synthesis of Selenophene Analogues of the Tacrine Series: Comparison of Classical Route and Microwave Irradiation

David Thomae,[a] Gilbert Kirsch,*[a] Pierre Seck[b]

[a] Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France
Fax +33(3)87315801; E-mail: kirsch@univ-metz.fr

[b] Laboratoire de Chimie, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication, Université du Luxembourg, 162a Avenue de la Faïencerie, 1511 Luxembourg, Grand-Duché de Luxembourg

Received 28 January 2008

In memory of Ariane Beutler

Abstract: New 3-amino-2-selenophenecarbonitriles condensed with cyclanones to afford, in one step, analogues of Tacrine. A comparison between classical heating and microwave irradiation for the Friedländer condensation is presented.

Key words: Alzheimer disease, Tacrine analogues, Friedländer reaction, 3-amino-2-cyanoselenophenes, sodium selenide, microwave irradiation

Alzheimer's disease is a form of dementia of older people and will be a major problem in the coming decade.[1] One possible treatment is to inhibit acetylcholinesterase, which plays a role in the formation of the β-amyloïd plaque. The first acetylcholinesterase inhibitor used was Tacrine (**I**) sold under the name COGNEX® (Figure 1). However, this drug has side effects.[2] Our aim was to look at the effects of structural modifications of Tacrine on its biological activity. Recently, we described the synthesis of thiophene analogues of Tacrine,[3] based on the thieno[3,2*b*]quinoline moiety **II** (Figure 1). To extend our library of new analogues of Tacrine, we have developed a method with which to prepare the selenophenes analogues **3**, **4** and **5** (Figure 1).

The precursors of **3**, **4** and **5** were the substituted selenophenes **2a–f** (Scheme 2) and the first step of the synthesis was thus to prepare these new 3-amino-2-selenophenecarbonitriles. In the literature, access to 5-substituted 3-aminoselenophenes is described starting from ketene dithioacetals,[4] 2-cyano-3-phenyl-3-chloroacrylonitrile[5] or 3-aryl-3-chloroacrylonitrile[6] and these strategies have been used for the synthesis of 3-amino-2-nitroselenophenes **III** (Scheme 1). To obtain **2a–f**, we applied the same strategy. Thus, β-chloroacrylonitriles **1a–f** were obtained in three steps by a method previously established by different groups and also used in our laboratory.[3,6,7] Freshly prepared sodium selenide, prepared by a known method,[4a,6] was reacted with β-chloroacrylonitriles **1a–f** in *N*,*N*-dimethylformamide (DMF) at 60 °C, to form the intermediate selenolate. After two hours, chloroacetonitrile was added dropwise at 60 °C and stirring was continued for two more hours. Cyclization was performed by addition of a solution of sodium ethanolate. Pouring the reaction mixture in to water gave the compounds **2a–f** as solids in good yields (Table 1).

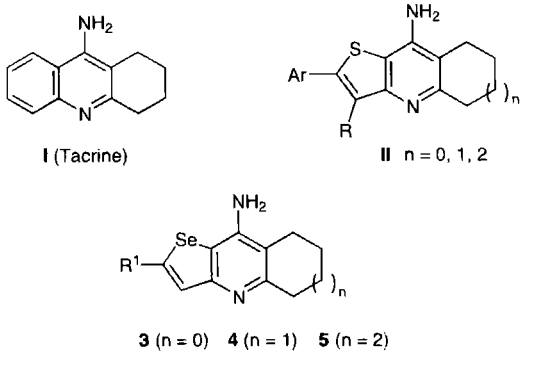
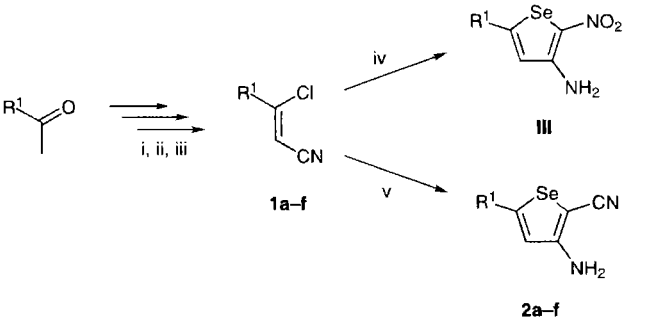


Figure 1 Strucure of Tacrine, thiophene analogues and new selenophene analogues



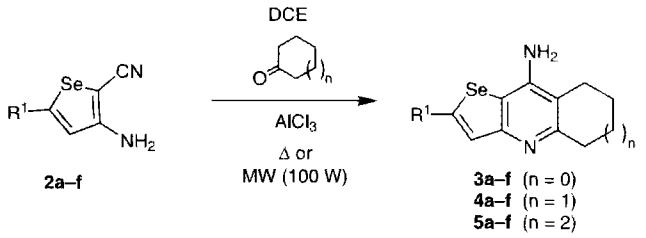
Scheme 1 *Reagents and conditions*: i) $POCl_3$, DMF, 60 °C, 5 h; ii) hydroxylamine chloride, EtOH, reflux; iii) Ac_2O; iv) Na_2Se, DMF, $BrCH_2NO_2$, NaOH; v) Na_2Se, DMF, $ClCH_2CN$, NaOEt.

Table 1 Formation of the Selenophenes **2a–f**

Entry	1	R^1	Yield of **2** (%)[a]
1	**1a**	Ph	64
2	**1b**	4-MeC_6H_4	76
3	**1c**	4-$MeOC_6H_4$	80
4	**1d**	4-ClC_6H_4	77
5	**1e**	*t*-Bu	68
6	**1f**	4-$O_2NC_6H_4$	77

[a] Crude product, analytically pure and used without purification.

SYNTHESIS 2008, No. 10, pp 1600–1606
Advanced online publication: 27.03.2008
DOI: 10.1055/s-2008-1067001; Art ID: Z03108SS
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

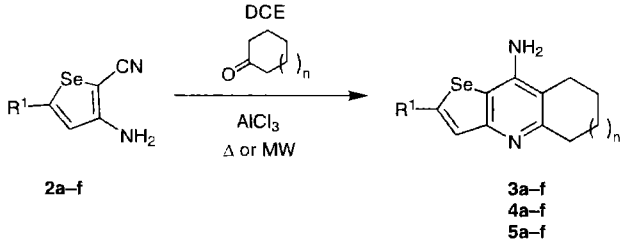


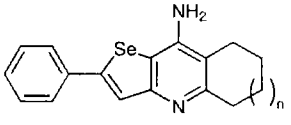
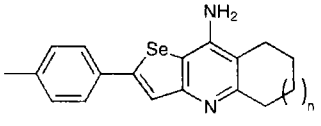
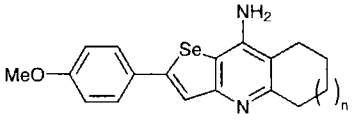
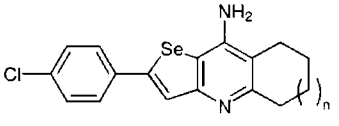
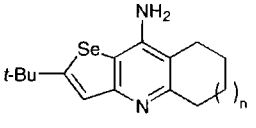
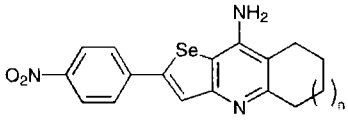
Scheme 2 The Friedländer condensation

The second step of our synthesis was to prepare the selenophene analogues of Tacrine **3a–f**, **4a–f** and **5a–f** (Scheme 2). As for thieno[3,2*b*]quinolines,[3] the Friedländer reaction was used. Substituted 3-amino-2-selenophenecarbonitriles reacted with cyclanones in the presence of aluminium chloride. The first attempt at cyclization was realized with **2d** under the conditions previously described in the litterature.[2,8] To aluminium chloride suspended in anhydrous dichloroethane under an argon atmosphere, **2d** and cyclopentanone were added. The solution was heated for 12 hours at reflux to give **3d** in 75% yield. In order to improve the reaction, the order of addition of the reagents was reversed. Thus, when **2** was dissolved in dichloroethane and the cyclanone was then added followed by aluminium chloride, the reaction was complete in 1–2 hours, instead of 12 hours, and compounds **3–5** were obtained in good yields (Table 2).

Since the pioneering work of Gedye in 1986,[9] the use of microwave irradiation in organic reactions has become very important.[10] Our laboratory has ongoing research in the microwave field, focussing on improving heterocyclic synthesis.[11] Moreover, some research on the microwave-assisted synthesis of quinolines have already been published.[12] After some attempts, we optimised the experi-

Table 2 Yields of the Friedländer Reaction

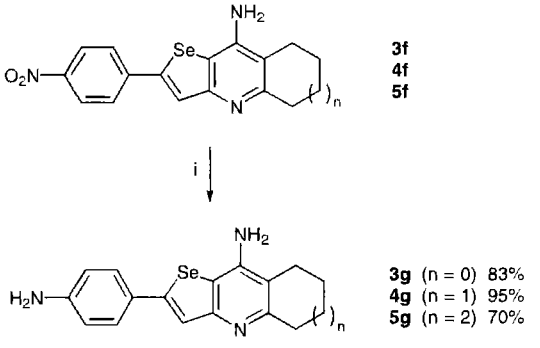


Tacrine analogue	Compound	Classical heating Method A		Microwave irradiation (100 W) Method B	
		Time (min)	Yield (%)	Time (min)	Yield (%)
	n = 0, **3a**	120	65	2 × 8	70
	n = 1, **4a**	120	85	2 × 8	95
	n = 2, **5a**	120	78	2 × 8	97
	n = 0, **3b**	60	83	1 × 8	93
	n = 1, **4b**	60	80	1 × 8	89
	n = 2, **5b**	60	76	1 × 8	91
	n = 0, **3c**	120	85	2 × 8	75
	n = 1, **4c**	60	73	2 × 8	84
	n = 2, **5c**	60	75	2 × 8	82
	n = 0, **3d**	120	84	1 × 10	94
	n = 1, **4d**	120	94	1 × 10	79
	n = 2, **5d**	120	90	1 × 10	88
	n = 0, **3e**	120	92	1 × 8	93
	n = 1, **4e**	120	95	1 × 8 + 3	94
	n = 2, **5e**	120	91	1 × 8	91
	n = 0, **3f**	120	85	2 × 8[a]	86
	n = 1, **4f**	120	95	2 × 8[a]	95
	n = 2, **5f**	120	85	2 × 8[a]	88

[a] Reaction performed in THF with $AlCl_3$ (6 equiv).

mental conditions through which to prepare **3**, **4** and **5** under microwave irradiation. Thus, **2a–f** were reacted with cyclanones in dichloroethane in the presence of aluminium chloride in the same proportions used for refluxing. The solution was heated between 8 and 16 minutes at constant power (100W). **3f**, **4f** and **5f** were not soluble enough in dichloroethane and the Friedländer reaction did not go to completion. In this case, when the solvent was changed to THF, however, **2f** rapidly gave the expected compounds **3f**, **4f** and **5f** in high yields (Table 2). Microwave irradiation helped to reduce the time of reaction and, in most cases, the yields were better than those obtained following the classical route (Table 2).

Nitro derivatives **3f**, **4f** and **5f** were transformed into the previously unknown amino compounds **3g**, **4g** and **5g**, respectively, in good yields, using hydrazine hydrate and palladium on activated carbon (Scheme 3).[13]



Scheme 3 *Reagents and conditions:* i) $N_2H_4 \cdot H_2O$, Pd/C (5%), EtOH, reflux.

In conclusion, substituted 3-amino-2-cyanoselenophenecarbonitriles **2a–f** were synthesized in four steps with good yields. Experimental conditions for the Friedländer reaction under microwave irradiation have been developed, which allow very rapid access to the target molecules **3–5** in high yields. The expected compounds were obtained faster and with better yields than those obtained through classical heating. Biological tests using Ellman's test on acetylcholinesterase inhibition procedure[14] are underway.

Melting points were determined on a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. IR spectra were performed using a Perkin–Elmer Spectrum BxFT-IR spectrophotometer or were recorded neat from 4400 to 600 cm^{-1} on an Perkin–Elmer FT-IR Baragon 1000PC equipped with a Graseby–Specac golden gate and treated with the Spectrum (Perkin–Elmer) software version 5.3.1. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a AC Bruker 250 MHz spectrometer in $CDCl_3$ or DMSO-d_6. MS spectra were recorded on an Agilent Technologies GC-MS instrument equipped with a 7683 injector, 6890N gas chromatograph and a 5973 mass-selective detector. The mass spectrometer was operated in EI mode at 70 eV and MS spectra were recorded from *m/z* 50 to 650. Elemental analyses were determined with a LECO CHNS 932 elemental analyzer. A CEM Discover oven was used for reactions requiring microwave irradiation.

Preparation of Sodium Selenide

Selenium (0.04 mol) was added to a solution of NaOH (0.224 mol) and sodium formaldehyde sulfoxylate (0.096 mol) in H_2O (40 mL). After stirring for 1 h at 50 °C, the white precipitate was filtered under an argon atmosphere and rapidly used for the next step.

Synthesis of Substituted 3-Aminoselenophenecarbonitrile (2a–f); General Procedure

Na_2Se (0.04 mol) was suspended in DMF (40 mL) and the corresponding β-chloroacrylonitrile **1a–f** (0.04 mol) dissolved in DMF (15 mL) was added. The mixture was heated at 60 °C for 2 h then choroacetonitrile (0.04 mol) was added dropwise. After addition, the mixture was stirred for 2 h at 60 °C then a solution of EtONa (0.04 mol) in absolute EtOH (25 mL) was added and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The mixture was poured onto H_2O (300 mL) under vigorous stirring and the precipitate was filtered, washed with H_2O (2 × 50 mL), dried at r.t. until constant weight and recrystallized (EtOH).

3-Amino-5-phenyl-2-selenophenecarbonitrile (2a)

Yield: 64%; brown solid; mp 110–112 °C (dec).

IR (neat): 3429 (s), 3332 (s), 3229 (s), 2959 (s), 2197 (s), 1563 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.58 (s, 2 H, NH_2), 7.20 (s, 1 H, CH), 7.41 (m, 3 H, CH), 7.42 (m, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 72.32, 117.15, 119.31, 125.78, 129.30, 129.41, 134.00, 153.11, 159.48.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 248 [M^+], 168, 77.

Anal. Calcd for $C_{11}H_8N_2Se$: C, 56.46; H, 3.26; N, 11.33. Found: C, 56.66; H, 3.23; N, 10.30.

3-Amino-5-(4-methylphenyl)-2-selenophenecarbonitrile (2b)

Yield: 76%; brown solid; mp 190–192 °C.

IR (KBr): 3428 (s), 3345 (s), 3242 (s), 2178 (s), 1566 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.30 (s, 3 H, CH_3), 6.54 (s, 2 H, NH_2), 7.15 (s, 1 H, CH), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 20.77, 71.67, 117.26, 118.64, 125.68, 129.71, 131.31, 138.34, 153.26, 159.53.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 262 [M^+], 182, 115.

Anal. Calcd for $C_{12}H_{10}N_2Se$: C, 55.18; H, 3.86; N, 10.73. Found: C, 55.05; H, 4.01; N, 10.78.

3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-selenophenecarbonitrile (2c)

Yield: 80%; brown solid; mp 220–222 °C.

IR (KBr): 3458 (s), 3339 (s), 3234 (s), 2182 (s), 1565 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.77 (s, 3 H, CH_3), 6.52 (s, 2 H, NH_2), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.11 (s, 1 H, CH), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 55.33, 113.47, 114.59, 117.20, 117.94, 126.54, 126.54, 126.97, 157.21, 159.67, 160.20.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 278 [M^+], 263, 198.

Anal. Calcd for $C_{12}H_{10}N_2OSe$: C, 52.00; H, 3.64; N, 10.11. Found: C, 52.16; H, 3.78; N, 10.99.

3-Amino-5-(4-chlorophenyl)-2-selenophenecarbonitrile (2d)

Yield: 77%; green solid; mp 204–206 °C.

IR (KBr): 3429 (s), 3333 (s), 3229 (s), 2198 (s), 1566 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.62 (s, 2 H, NH_2), 7.25 (s, 1 H, CH), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 72.72, 117.07, 120.00, 127.70, 128.73, 132.90, 133.87, 151.39, 159.49.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 282 [M$^+$], 202.

Anal. Calcd for $C_{11}H_7ClN_2Se$: C, 46.92; H, 2.51; N, 9.95. Found: C, 46.81; H, 2.24; N, 9.88.

3-Amino-5-*tert*-butyl-2-selenophenecarbonitrile (2e)
Yield: 68%; brown solid; mp 122–124 °C.

IR (KBr): 3414 (s), 3334 (s), 3227 (s), 2959 (s), 2185 (s), 1570 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.32 (s, 9 H, 3 × CH_3), 4.44 (s, 2 H, NH_2), 6.59 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 32.32, 36.94, 79.61, 116.85, 117.68, 156.60, 172.16.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 228 [M$^+$], 213, 147, 132.

Anal. Calcd for $C_9H_{12}N_2Se$: C, 47.58; H, 5.32; N, 12.33. Found: C, 47.84; H, 5.44; N, 12.28.

3-Amino-5-(4-nitrophenyl)-2-selenophenecarbonitrile (2f)
Yield: 77%; orange solid; mp 198–200 °C.

IR (KBr): 3431(s), 3312 (s), 1557 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.66 (s, 2 H, NH_2), 7.41 (s, 1 H, CH), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 8.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 75.06, 116.74, 122.03, 124.48, 126.62, 140.01, 147.28, 149.92, 159.38.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 293 [M$^+$], 263, 247, 220, 140.

Anal. Calcd for $C_{11}H_7N_3O_2Se$: C, 45.22; H, 2.42; N, 14.38. Found: C, 45.84; H, 2.45; N, 14.27.

Friedländer Reaction (Method A: Refluxing); General Procedure
Cyclanone (1.1 mmol) was added to a solution of selenophene **1** (1 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL). After stirring 5 min at r.t., aluminium chloride (1.7 mmol) was added and the mixture was heated at reflux for 1–2 h. When the reaction was complete (TLC), aq NaOH (10%, 25 mL) was added. After stirring for 30 min, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL), dried over anhydrous $NaSO_4$, filtered and the solvent was evaporated. The resultant solid was purified by column chromatography (EtOAc, 100%) or heated in MeCN (2 mL) and filtered while hot.

Friedländer Reaction (Method B: Microwave Irradiation); General Procedure
In a 100 mL round-bottom flask equipped with a condenser, cyclanone (2.2 mmol) was added to a solution of selenophene **2** (2 mmol) in CH_2Cl_2 (34 mL) (or THF when **2f** was used). Aluminium chloride (3.4 mmol or 12 mmol for **2f**) was added and the mixture was heated at reflux for 8–16 min under microwave irradiation (constant power of 100 W). When the reaction was complete (TLC), aq NaOH (10%, 34 mL) was added and stirring was continued for 30 min. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL), dried over anhydrous $NaSO_4$, filtered and the solvent was evaporated. The resultant solid was purified by column chromatography (EtOAc, 100%) or heated in MeCN (2 mL) and filtered while hot.

8-Amino-2-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (3a)
Yield: 65% (Method A), 70% (Method B); brown solid; mp 234–236 °C.

IR (neat): 2949 (m), 1638 (s), 1563 (s), 1540 (s), 753 (s), 680 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.10 (m, 2 H, CH_2), 2.75 (m, 2 H, CH_2), 2.78 (m, 2 H, CH_2), 6.23 (s, 2 H, NH_2), 7.38 (m, 3 H, 3 × CH), 7.52 (m, 2 H, 2 × CH), 7.52 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 24.65, 27.45, 33.70, 114.54, 117.54, 124.33, 125.91, 127.83, 129.14, 135.50, 146.64, 146.95, 158.78, 163.76.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 314 [M$^+$], 233.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{14}N_2Se$: C, 61.35; H, 4.50; N, 8.94. Found: C, 61.43; H, 4.49; N, 8.89.

9-Amino-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroselenopheno[3,2-*b*]quinoline (4a)
Yield: 85% (Method A), 95% (Method B); brown solid; mp 228–230 °C.

IR (neat): 2926 (m), 164 (s), 1559 (s), 1529 (s), 753 (s), 684 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.80 (m, 4 H, 2 × CH_2), 2.49 (m, 2 H, CH_2), 2.75 (m, 2 H, CH_2), 6.09 (s, 2 H, NH_2), 7.39 (m, 3 H, 3 × CH), 7.68 (m, 2 H, 2 × CH), 7.80 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 22.38, 22.59, 23.32, 32.52, 110.03, 116.82, 124.30, 125.97, 128.54, 129.14, 135.46, 146.83, 148.70, 154.53, 156.89.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 328 [M$^+$], 312, 300.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}N_2Se$: C, 62.39; H, 4.93; N, 8.56. Found: C, 62.34; H, 4.74; N, 8.65.

10-Amino-2-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (5a)
Yield: 78% (Method A), 97% (Method B); brown solid; mp 216–218 °C.

IR (neat): 2918 (m), 1631 (s), 1558 (s), 1528 (s), 753 (s), 687 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.56 (m, 4 H, 2 × CH_2), 1.80 (m, 2 H, CH_2), 2.73 (m, 2 H, CH_2), 2.90 (m, 2 H, CH_2), 6.20 (s, 2 H, NH_2), 7.42 (m, 3 H, 3 × CH), 7.68 (m, 2 H, 2 × CH), 7.82 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 23.63, 24.99, 26.45, 27.29, 31.74, 115.31, 118.87, 124.61, 125.94, 128.47, 129.15, 135.52, 146.79, 147.70, 156.37, 161.72.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 342 [M$^+$], 327, 313, 288, 77.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}N_2Se$: C, 63.34; H, 5.32; N, 8.21. Found: C, 63.57; H, 5.13; N, 8.14.

8-Amino-2-(4-methylphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (3b)
Yield: 83% (Method A), 93% (Method B); light-brown solid; mp 264–266 °C.

IR (neat): 2949 (m), 1645 (s), 1561 (s), 1538 (s), 800 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.14 (m, 2 H, CH_2), 2.17 (s, 3 H, CH_3), 2.77 (m, 2 H, CH_2), 3.00 (m, 2 H, CH_2), 4.05 (s, 2 H, NH_2), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.57 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 20.76, 22.44, 27.47, 33.81, 114.40, 117.18, 123.89, 125.81, 129.69, 132.84, 138.04, 146.56, 146.76, 159.26, 163.95.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 328 [M$^+$], 247, 163, 115, 91.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}N_2Se$: C, 62.39; H, 4.93; N, 8.56. Found: C, 62.66; H, 5.14; N, 8.29.

9-Amino-2-(4-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroselenopheno[3,2-*b*]quinoline (4b)
Yield: 80% (Method A), 89% (Method B); colorless solid; mp 254–256 °C.

IR (neat): 2929 (m), 1646 (s), 1559 (s), 153 (s), 807 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.79 (m, 4 H, 2 × CH_2), 2.34 (s, 3 H, CH_3), 2.50 (m, 2 H, CH_2), 2.75 (m, 2 H, CH_2), 6.02 (s, 2 H, NH_2), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.76 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 20.75, 22.43, 22.66, 23.34, 32.67, 109.92, 116.48, 123.82, 125.85, 130.67, 132.80, 138.10, 146.73, 148.50, 154.63, 157.29.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 342 [M^+], 326, 314, 163, 115, 91.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}N_2Se$: C, 63.34; H, 5.32; N, 8.21. Found: C, 63.38; H, 5.33; N, 8.35.

10-Amino-2-(4-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (5b)
Yield: 76% (Method A), 91% (Method B); light-brown solid; mp 276–278 °C.

IR (neat): 2917 (m), 1648 (s), 1559 (s), 1534 (s), 809 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.55 (m, 4 H, 2 × CH_2), 1.58 (m, 2 H, CH_2), 2.30 (s, 3 H, CH_3), 2.72 (m, 2 H, CH_2), 2.89 (m, 2 H, CH_2), 5.99 (s, 2 H, NH_2), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.75 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 20.74, 25.00, 26.47, 27.32, 31.75, 32.07, 115.20, 118.55, 124.01, 125.68, 129.66, 132.83, 138.04, 146.79, 147.58, 156.60, 161.75.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 356 [M^+], 341, 327, 163, 115, 91.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{20}N_2Se$: C, 64.22; H, 5.67; N, 7.88. Found: C, 64.08; H, 5.57; N, 7.98.

8-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]selenopheno [2,3-*e*]pyridine (3c)
Yield: 83% (Method A), 75% (Method B); light-brown solid; mp 236–238 °C.

IR (neat): 2944 (m), 1647 (m), 1562 (s), 1540 (s), 810 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.22 (m, 2 H, CH_2), 2.82 (m, 2 H, CH_2), 3.05 (m, 2 H, CH_2), 3.87 (s, 3 H, CH_3), 4.18 (s, 2 H, NH_2), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.71 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.96, 27.27, 34.38, 55.41, 114.36, 115.65, 123.36, 127.86, 128.63, 129.59, 145.00, 147.76, 159.85, 160.04, 165.15.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 344 [M^+], 329, 300, 219, 207.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}N_2OSe$: C, 59.48; H, 4.70; N, 8.16. Found: C, 59.61; H, 4.52; N, 8.13.

9-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroselenopheno[3,2-*b*]quinoline (4c)
Yield: 73% (Method A), 84% (Method B); colorless solid; mp 246–248 °C.

IR (neat): 2933 (m), 1646 (m), 1532 (s), 1499 (s), 822 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.79 (m, 2 H, CH_2), 1.81 (m, 2 H, CH_2), 2.47 (m, 2 H, CH_2), 2.86 (m, 2 H, CH_2), 3.73 (s, 3 H, CH_3), 4.13 (s, 2 H, NH_2), 6.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.66 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.71, 22.92, 23.38, 33.04, 55.40, 110.96, 114.35, 123.23, 127.77, 128.55, 129.59, 147.28, 147.91, 155.79, 157.80, 160.07.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 358 [M^+], 343, 330, 315, 219, 207.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}N_2OSe$: C, 60.51; H, 5.08; N, 7.84. Found: C, 60.78; H, 5.26; N, 7.94.

10-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (5c)
Yield: 75% (Method A), 82% (Method B); colorless solid; mp 240–242 °C.

IR (neat): 2918 (m), 1650 (m), 1533 (s), 1498 (s), 825 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.54 (m, 2 H, CH_2), 1.56 (m, 2 H, CH_2), 1.79 (m, 2 H, CH_2), 2.72 (m, 2 H, CH_2), 2.88 (m, 2 H, CH_2), 3.79 (s, 3 H, CH_3), 5.97 (s, 2 H, NH_2), 7.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.67 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.04, 26.64, 27.29, 32.22, 39.05, 55.41, 116.50, 119.92, 123.51, 127.51, 127.76, 128.59, 146.16, 148.08, 157.06, 160.05, 162.65.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 372 [M^+], 357, 343, 328, 315, 300, 219, 207.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{20}N_2OSe$: C, 61.45; H, 5.43; N, 7.54. Found: C, 61.25; H, 5.53; N, 7.72.

8-Amino-2-(4-chlorophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (3d)
Yield: 84% (Method A), 94% (Method B); brown solid; mp 270–272 °C.

IR (neat): 2952 (m), 1642 (s), 1539 (s), 1562 (s), 814 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.04 (m, 2 H, CH_2), 2.75 (m 2 H, CH_2), 2.83 (m, 2 H, CH_2), 6.22 (s, 2 H, NH_2), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.71 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 22.41, 27.47, 33.76, 114.67, 117.80, 125.28, 127.56, 129.08, 132.88, 134.46, 144.87, 146.83, 158.93, 164.10.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 348 [M^+], 331, 311, 267.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{13}ClN_2Se$: C, 55.27; H, 3.77; N, 8.06. Found: C, 55.54; H, 3.83; N, 8.09.

9-Amino-2-(4-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydroselenopheno[3,2-*b*]quinoline (4d)
Yield: 94% (Method A), 79% (Method B); brown solid; mp 258–260 °C.

IR (neat): 2932 (m), 1628 (m), 1557 (s), 1528 (s), 814 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.77 (m, 4 H, 2 × CH_2), 2.48 (m, 2 H, CH_2), 2.74 (m, 2 H, CH_2), 6.08 (s, 2 H, NH_2), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.84 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 22.37, 22.59, 23.35, 32.60, 110.16, 117.05, 125.22, 127.61, 129.09, 132.94, 134.43, 145.07, 148.63, 154.76, 156.95.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 362 [M^+], 346, 334, 281.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}ClN_2Se$: C, 56.45; H, 4.18; N, 7.74. Found: C, 56.61; H, 4.16; N, 7.49.

10-Amino-2-(4-chlorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (5d)
Yield: 90% (Method A), 88% (Method B); brown solid; mp 274–276 °C.

IR (neat): 2917 (m), 1648 (m), 1559 (s), 1531 (s), 820 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.57 (m, 4 H, 2 × CH_2), 1.79 (m, 2 H, CH_2), 2.38 (m, 2 H, CH_2), 2.89 (m, 2 H, CH_2), 6.06 (s, 2 H,

NH_2), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.85 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 23.63, 25.00, 26.45, 27.28, 30.36, 115.46, 119.15, 125.47, 127.59, 129.09, 132.89, 134.48, 145.06, 147.66, 156.36, 161.95.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 376 [M^+], 361, 347, 207.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClN_2Se$: C, 57.54; H, 4.56; N, 7.46. Found: C, 57.65; H, 4.50; N, 9.43.

8-Amino-2-*tert*-butyl-3-methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]seleno[2,3-*e*]pyridine (3e)

Yield: 92% (Method A), 93% (Method B); beige solid; mp 212–214 °C.

IR (neat): 2951 (s), 1646 (s), 1563 (s), 1537 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (s, 9 H, 3 × CH_3), 2.01 (m, 2 H, CH_2), 2.71 (m, 2 H, CH_2), 2.79 (m, 2 H, CH_2), 5.97 (s, 1 H, NH_2), 7.14 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 22.44, 27.36, 32.13, 32.78, 36.09, 113.58, 116.31, 122.68, 146.70, 158.59, 162.53, 163.25.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 294 [M^+], 279, 263, 251, 237, 199.

Anal. Calcd for $C_{14}H_{18}N_2Se$: C, 57.34; H, 6.19; N, 9.55. Found: C, 57.30; H, 6.11; N, 9.37.

9-Amino-2-*tert*-butyl-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydroselenopheno[3,2-*b*]quinoline (4e)

Yield: 95% (Method A), 94% (Method B); beige solid; mp 198–200 °C.

IR (neat): 2928 (s), 1641 (s), 1562 (s), 1527 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (s, 9 H, 3 × CH_3), 1.74 (m, 4 H, 2 × CH_2), 2.48 (m, 2 H, CH_2), 2.70 (m, 2 H, CH_2), 5.84 (s, 1 H, NH_2), 7.11 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 22.49, 22.71, 23.22, 32.10, 32.61, 36.08, 109.17, 115.74, 122.57, 148.48, 153.93, 156.60, 162.80.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 308 [M^+], 293, 277, 265, 213.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{20}N_2Se$: C, 58.63; H, 6.56; N, 9.12. Found: C, 58.52; H, 6.40; N, 9.06.

10-Amino-2-*tert*-butyl-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (5e)

Yield: 91% (Method A), 91% (Method B); beige solid; mp 192–194 °C.

IR (neat): 2916 (s), 1680 (s), 1562 (s), 1528 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (s, 9 H, 3 × CH_3), 1.52 (m, 4 H, 2 × CH_2), 1.74 (m, 2 H, CH_2), 2.68 (m, 2 H, CH_2), 2.85 (m, 2 H, CH_2), 5.85 (s, 1 H, NH_2), 7.12 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6): δ = 24.95, 26.51, 27.40, 31.76, 32.13, 36.07, 38.35, 114.49, 117.72, 122.81, 147.53, 155.87, 161.11, 162.82.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 322 [M^+], 307, 293, 277, 263, 227.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{22}N_2Se$: C, 59.81; H, 6.90; N, 8.72. Found: C, 70.22; H, 6.04; N, 8.87.

8-Amino-2-(4-nitrophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (3f)

Yield: 85% (Method A), 86% (Method B); brown solid; mp 286–288 °C (MeCN).

IR (neat): 2922 (m), 1590 (s), 1562 (s), 1511 (s), 1337 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.08 (m, 2 H, CH_2), 2.75 (m, 2 H, CH_2), 2.85 (m, 2 H, CH_2), 6.35 (s, 2 H, NH_2), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 8.11 (s, 1 H, CH), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.38, 27.50, 33.71, 115.20, 119.24, 124.39, 126.81, 127.90, 141.82, 143.59, 146.67, 146.98, 158.43, 164.43.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 248, 168.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{13}N_3O_2Se$: C, 53.64; H, 3.66; N, 11.73. Found: C, 53.46; H, 3.85; N, 11.42.

9-Amino-2-(4-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydroselenopheno[3,2-*b*]quinoline (4f)

Yield: 95% (Method A), 95% (Method B); brown solid; mp 276–278 °C (MeCN).

IR (neat): 2932 (m), 1592 (s), 1561 (s), 1511 (s), 1338 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.78 (m, 4 H, 2 × CH_2), 2.48 (m, 2 H, CH_2), 2.76 (m, 2 H, CH_2), 6.17 (s, 2 H, NH_2), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 8.10 (s, 1 H, CH), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.32, 22.56, 23.19, 32.68, 110.64, 118.39, 124.39, 126.86, 128.11, 141.85, 143.61, 146.70, 148.66, 155.30, 156.73.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}N_3O_2Se$: C, 54.85; H, 4.06; N, 11.29. Found: C, 55.12; H, 4.30; N, 11.23.

10-Amino-2-(4-nitrophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (5f)

Yield: 85% (Method A), 88% (Method B); brown solid; mp 272–274 °C (MeCN).

IR (neat): 2918 (m), 1591 (s), 1560 (s), 1514 (s), 1338 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.57 (m, 4 H, 2 × CH_2), 1.78 (m, 2 H, CH_2), 2.76 (m, 2 H, CH_2), 2.82 (m, 2 H, CH_2), 6.17 (s, 2 H, NH_2), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 8.10 (s, 1 H, CH), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.03, 26.42, 27.22, 29.82, 31.69, 115.94, 120.54, 124.41, 126.83, 128.25, 141.87, 143.67, 146.58, 147.74, 156.07, 162.38.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 357, 342, 328.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}N_3O_2Se$: C, 55.96; H, 4.44; N, 10.88. Found: C, 55.84; H, 4.59; N, 10.98.

Reduction of the Nitro Group; General Procedure

In a three-necked round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, condenser and stoppers, Pd/C (5%, 60 mg) was added to a solution of **2f**, **3f** or **4f** (0.5 mmol) in absolute EtOH (10 mL). Hydrazine hydrate (98%, 1.35 mmol) was added dropwise at r.t. and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was then heated at reflux for 4 h, and every hour, additional hydrazine hydrate (1.35 mmol) was added. When the reaction was complete, EtOH was evaporated under vacuum and H_2O (30 mL) was added. The precipitate was filtered, washed with H_2O (2 × 10 mL), dried at r.t. until constant weight and recrystallized (EtOH).

8-Amino-2-(4-aminophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (3g)

Yield: 83%; orange solid; mp 210–212 °C.

IR (neat): 3338 (m), 3209 (m), 2949 (m), 1604 (s), 1562 (s), 1502 (s), 821 (s) cm^{-1}.

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.03 (m, 2 H, CH_2), 2.73 (m, 2 H, CH_2), 2.81 (m, 2 H, CH_2), 5.47 (s, 2 H, NH_2), 6.08 (s, 2 H, NH_2), 6.58 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.48 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.41, 27.42, 33.64, 113.86, 113.92, 115.73, 119.96, 122.91, 126.98, 146.85, 148.50, 149.57, 159.22, 163.04.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 329 [M$^+$], 313, 207.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}N_3Se$: C, 58.54; H, 4.61; N, 12.80. Found: C, 58.61; H, 4.68; N, 12.79.

9-Amino-2-(4-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydroselenopheno[3,2-*b*]quinoline (4g)

Yield: 95%; orange solid; mp 208–210 °C.

IR (neat): 3338 (m), 3208 (m), 2924 (m), 2856 (m), 1603 (s), 1531(s), 1500 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.76 (m, 4 H, 2 × CH_2), 2.48 (m, 2 H, CH_2), 2.71 (m, 2 H, CH_2), 5.48 (s, 2 H, NH_2), 5.96 (s, 2 H, NH_2), 6.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.45 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.41, 22.60, 23.23, 32.35, 109.42, 113.85, 115.14, 119.83, 122.86, 127.04, 148.56, 148.65, 149.62, 153.83, 157.32.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}N_3Se$: C, 59.65; H, 5.01; N, 12.28. Found: C, 59.74; H, 5.32; N, 12.39.

10-Amino-2-(4-nitrophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]selenopheno[2,3-*e*]pyridine (5g)

Yield: 70%; orange solid; mp 212–214 °C.

IR (neat): 3341 (m), 3193 (m), 2916 (m), 2847 (m), 1601 (s), 1529 (s), 1500 (s), 816 (s) cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.48 (m, 4 H, 2 × CH_2), 1.78 (m, 2 H, CH_2), 2.71 (m, 2 H, CH_2), 2.86 (m, 2 H, CH_2), 5.47 (s, 2 H, NH_2), 5.91 (s, 2 H, NH_2), 6.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.45 (s, 1 H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.51, 24.95, 26.41, 27.29, 31.74, 113.75, 114.72, 117.12, 119.92, 123.66, 126.97, 147.77, 149.60, 150.42, 154.84, 160.86.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 220.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}N_3Se$: C, 60.67; H, 5.37; N, 11.79. Found: C, 60.62; H, 5.27; N, 1.84.

Acknowledgment

We thank to the Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche for a PhD grant to D.T. We thank also the Université du Luxembourg for financial support to P.S. We are grateful to Ms. Veronique Poddig for recording NMR spectra and Dr Serge Schneider and Dr Marc Schuman from the Laboratoire de Toxicologie at the Laboratoire National de Santé (Luxembourg) for recording the IR and MS spectra.

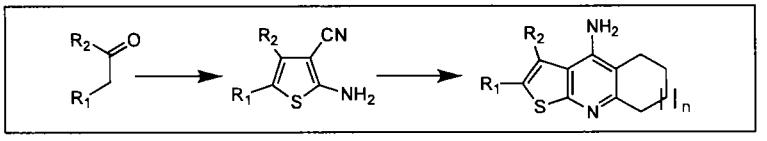
References

(1) Francotte, P.; Grandorge, E.; Boverie, S.; De Tullio, P.; Pirotte, B. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757.
(2) Augry, F.; Darch, A.; De Routou, J.; Guelfi, M. C.; Forette, F. *J. Pharm. Clin.* **1997**, *16*, 183.
(3) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 1027.
(4) (a) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synlett* **2003**, 855. (b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis* **2004**, 451.
(5) Gewald, K.; Hain, U. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 455.
(6) Thomae, D.; Rodriguez Dominguez, J. C.; Kirsch, G.; Seck, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3232.
(7) (a) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 2153. (b) Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis* **2002**, 1096. (c) Ren, W.-Y.; Rao, K.; Kein, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1757. (d) Vega, S.; Gil, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1757. (e) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 275. (f) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 276. (g) Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915. (h) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1979**, 241.
(8) (a) Marco-Contelles, J.; Leon, R.; De los Rios, C.; Garcia, A. G.; Lopez, M. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8176. (b) Marco-Contelles, J.; Leon, R.; De los Rios, C.; Garcia, A. G.; Lopez, M. G.; Villarroya, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1464. (c) Leon, R.; Marco-Contelles, J.; Garcia, A. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1167. (d) Marco, J. L.; De Los Rios, C.; Garcia, A.; Villarroya, M.; Carreiras, C.; Martins, C.; Eleutério, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2199. (e) De Los Rios, C.; Marco, J. L.; Carreiras, M. D. C.; Chinchon, P. M.; Garcia, A.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2077. (f) Marco, J. L.; De Los Rios, C.; Carreiras, C.; Baños, J. E.; Badia, A.; Vivas, N. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727. (g) Grau, A. M.; Marco, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *24*, 3165.
(9) Gedye, R. N.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
(10) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.
(11) (a) Hesse, S.; Perspicaco, E.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5261. (b) Begouin, A.; Hesse, S.; Kirsch, G. *ARKIVOC* **2008**, *(vii)*, 84.
(12) (a) Song, S. J.; Cho, S. J.; Park, D. K.; Kwon, T. W.; Jenekhe, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 255. (b) Muscia, G. C.; Bollini, M.; Carnevale, J. P.; Bruno, A. M.; Asis, S. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *44*, 8811. (c) Jia, C. S.; Zhang, Z.; Tu, S. J.; Wang, G. W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 104. (d) Frideling, A.; Faure, R.; Galy, J. P.; Kenz, A.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 37.
(13) (a) Yun, Y. K.; Porco, J. A. Jr.; Labadie, J. *Synlett* **2002**, 742. (b) Borza, I.; Bozo, E.; Barta-Szalaï, G.; Kiss, C.; Tarkani, G.; Demeter, A.; Gati, T.; Hada, V.; Kolok, S.; Gere, A.; Fodor, L.; Nagy, J.; Gagoczy, K.; Magdo, I.; Bela, A.; Fetter, J.; Bertha, F.; Kerserü, G. M.; Horvath, C.; Farkas, S.; Greiner, I.; Domany, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 901.
(14) Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V.; Feather-Stone, R. M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.

Synthesis of Substituted Amino-Cycloalkyl[*b*]thieno-[3,2-*e*]Pyridines

Pierre Seck, [1]* David Thomae, [2] Gilbert Kirsch[2]*

[1] Laboratoire de Chimie, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication, Université du Luxembourg,
162a, avenue de la Faïencerie, 1511 Luxembourg, Luxembourg
E-mail : pierre.seck@uni.lu
[2] Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843,
1 Boulevard Arago, 57070 METZ, France.
Received November 13, 2007



An efficient two respectively three steps procedure for the synthesis of cycloalkyl[*b*]thieno[3,2-*e*]-pyridine amines was developed and in general good to very good yields were obtained.

J. Heterocyclic Chem., **45**, 853 (2008).

INTRODUCTION

Alzheimer's disease is a form of dementia of older people that looks to become a major problem in the coming decade [1]. One possible treatment is to inhibit acetylcholinesterase to maintain as long as possible the neurotransmission by acetylcholine which is hindered by the formation of ß amyloïd plaques. The first acetylcholinesterase inhibitor used in this context was Tacrine (**I**) sold under the name of COGNEX® (Figure 1). The hydroxyl derivative of Tacrine is Velnacrine (**II**). In order to investigate the biological effects of structural modifications of Tacrine, we wanted to synthesize a series of thiophene analogues, since it is widely recognized that thiophene is a bioisostere of benzene. As few analogues based on the thieno[2,3-*b*]quinoline (**III**) and the thieno-[3,2-*b*]quinoline (**IV**) moieties have been described [2], we have chosen to prepare parallel to the synthesis of

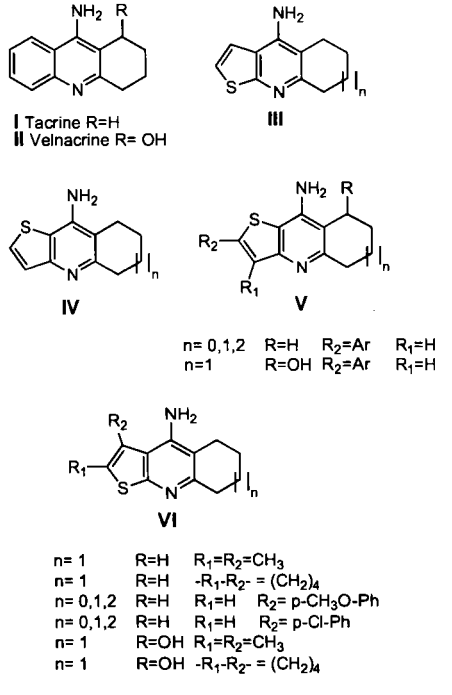
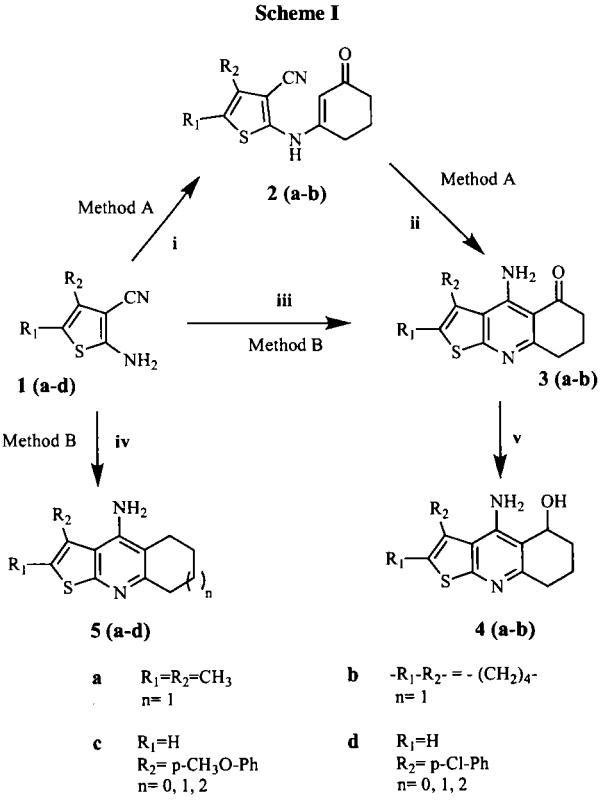


Figure 1

Scheme I



Reagents and conditions: **i** cyclohexane-1,3-dione, p-toluene-sulfonic acid, toluene, reflux, **ii** CuCl, base, DMF, reflux, **iii** $AlCl_3$, cyclohexane-1,3-dione, $(CH_2)_2Cl_2$, reflux, **iv** $AlCl_3$, cyclohexane-1,3-dione, $(CH_2)_2Cl_2$, reflux, **v** $LiAlH_4$, THF, reflux.

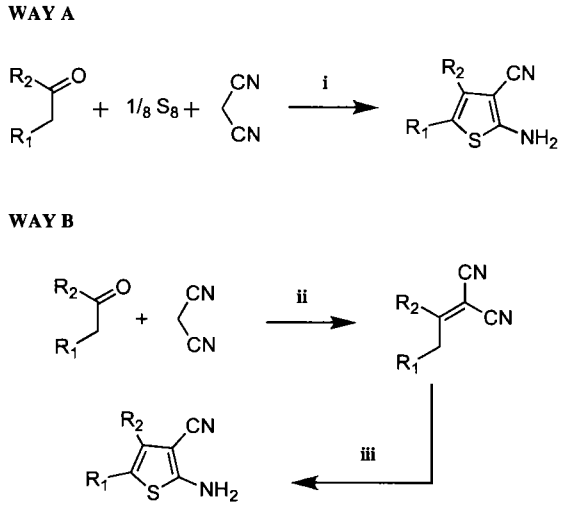
substituted cycloalkyl[*b*]thieno[2,3-*e*]pyridine amines (**V**) [3], the hitherto unknown substituted cycloalkyl[*b*]thieno-[3,2-*e*]pyridine amines (**VI**) (Figure 1) The proposed synthesis is shown in Scheme I.

RESULTS AND DISCUSSION

The synthesis started from substituted 2-amino-3-thiophenecarbonitriles **1** which were prepared in one or two steps from the corresponding ketones *via* a Gewald reaction [4] (Scheme II).

The first approach to the Tacrine derivatives **3** was made by applying a method developed by Tabarrini *et al* [5] (Scheme I/method A). In the first step, thiophenes **1** were condensed with cyclohexan-1,3-dione in refluxing toluene in the presence of *p*-toluenesulfonic acid to give the corresponding enamines **2** in various yields. These enamines were cyclized in the presence of cuprous chloride and either potassium carbonate or sodium methanolate in refluxing DMF to give the ketones **3**. The latter were easily reduced by lithium aluminium hydride to the thiophene analogues of Velnacrine **4**.

Scheme II



Reagents and conditions: **i** morpholine, ethanol, reflux, **ii** CH_3COOH / CH_3COONH_4, Bz, reflux, **iii** morpholine, DMF, RT or reflux.

In a second approach using Friedländer conditions [6] (Scheme I/method B), ketones **3** were obtained in comparable yields than by method A. These conditions allowed us to conduct the direct condensation of monocyclanones as well as 1,3-cyclanediones. In this way, the preparation of Tacrine analogues **5** was possible by only two or three steps and the introduction of a range of ring sizes could also be achieved.

In conclusion substituted 2-amino-3-thiopohenecarbonitriles have been synthesized in only one or two steps. The Friedländer reaction allowed by another single step the very rapid access to the target molecules with good yields. Biological evaluation of the synthesized compounds, using Ellman's tests on acetylcholinesterase inhibition [7] is underway.

EXPERIMENTAL

Melting points were determined on a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded neat from 4400 to 600 cm^{-1} on an Perkin Elmer FT-IR Baragon 1000PC equipped with a Graseby-Specac golden gate and treated with the Spectrum (Perkin-Elmer) software version 5.3.1. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AC 250 MHz spectrometer in $CDCl_3$ if not stated otherwise. The coupling constants are in Hz. Ms spectra were recorded on an Agilent Technologies GC-MS instrument equipped with a 7683 injector, 6890N gas chromatograph and a 5973 mass selective detector. The mass spectrometer was operated in EI mode at 70 eV and ms spectra were recorded from m/z 50 to 650.

General procedure to obtain the substituted 2-Amino-3-thiophenecarbonitriles 1(a-d) (Fig. 2).

WAY A (GEWALD reaction). 0.10 mol (1 equiv.) of ketone and 0.10 mol of malonic acid dinitrile were dissolved in 150 mL absolute ethanol. 0.11 mol sulfur powder and 10 mL morpholine were added. The mixture was heated at reflux with good stirring. After approx. 2 hours, it was cooled to RT and poured into 300 mL ice-water. The precipitation was filtered of, washed with cold water and dried. It was purified either by recrystallization in isopropanol or by silica gel column chromatography using dichloromethane as eluent

WAY B. First step: 0.10 mol (1 equiv.) of ketone and 0.10 mol of malonic acid dinitrile were dissolved in 100 mL benzene. 0.10 mol ammonium acetate and 0.30 mol acetic acid were added and the reaction mixture was refluxed up to 6 hours in a Dean-Stark apparatus. After cooling to RT, the mixture was diluted with 100 mL water and the acetic acid was neutralized with a 10% solution of sodium bicarbonate. The organic layer was separated, dried on anhydrous sodium sulfite, filtered and the solvent was evaporated to give the product which was directly used in the next step.

Second step: (GEWALD reaction). 25 mmol of the product obtained by step 1 (substituted 1,1-dicyanoprop-1-ene) were dissolved in 60 mL DMF. 25 mmol of sulfur powder were added as well as some droplets of morpholine. After a very short heating (less than 10 minutes), up to 120°C, the reaction mixture was cooled to RT then poured into ice-water. The precipitation was collected by filtration, washed with cold water, dried and purified either by recrystallization in isopropyl alcohol or by silica gel column chromatography using a mixture of dichloromethane/ethyl acetate (95:5) as eluent.

2-Amino-4,5-dimethyl-3-thiophencarbonitrile (1a). Yield: 72%; red-brownish needles; mp 138°C (isopropanol); Lit: mp: 141-142°C [8]; ir: 3432 and 3217 (NH_2), 2188 (CN), 1606 (NH_2), 1377 (CH_3), 1305 (NH_2) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.15 (s, 3H, CH_3), 4.56 (s, 2H, NH_2); ^{13}C nmr: δ 12.39, 12.76, 90.56, 115.94, 117.17, 129.58, 159.17; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_7H_8N_2S)^+$ = 152 (100%).

2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]-3-thiophenecarbonitrile (1b) Yield: 95%; ocher needles; mp: 144°C

(isopropanol); Lit: mp: 147-148°C [4b] ; ir: 3443 and 3304 (NH_2), 2195 (CN), 1614 (NH_2), 1443 and 1431 (CH_2), 1330 (NH_2) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 1.78 (t, 4H, 2xCH_2), 4.64 (s, 2H, NH_2), 2.49 (m, 4H, 2xCH_2); ^{13}C nmr: δ 22.10, 23.34, 23.72, 24.10, 88.45, 115.59, 120.50, 132.27, 160.15; ms : m/z $(M)^+$ = $(C_9H_{10}N_2S)^+$ = 178 (100%).

2-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-3-thiophenecarbonitrile (1c). Yield: 89%; ocher needles; mp 161°C (dichloromethane/ethylacetate 95:5); Lit: mp: 141-142 [9] ir: 3448 and 3207 (NH_2), 2193 (CN), 1607 (NH_2), 1248 and 1173 (OCH_3 on the phenyl), 736 (disubstituted phenyl); ^1H nmr: δ 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.90 (s, 2H, NH_2), 6.30 (s, 1H, CH), 7.00 (d, 2H, Ph-H, J=8.5), 7.58 (d, 2H, Ph-H, J=8.5); ^{13}C nmr: δ 55.34, 77.22, 104.80, 114.18, 115.90, 126.83, 128.38, 139.74, 159.61, 163.23; ms : m/z $(M)^+$ = $(C_{12}H_{10}ON_2S)^+$ = 230 (100%).

2-Amino-4-(4-chlorophenyl)-3-thiophenecarbonitrile (1d). Yield: 90%; orange needles; mp 164°C (dichloromethane/ethylacetate 95:5); ir: 3301 and 3201 (NH_2), 2216 (CN), 1642 (NH_2), 815 (disubstituted phenyl) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 5.40 (s, 2H, NH_2), 6.90 (s, H, CH), 7.00 (d, Ph-H, J=8.5), 7.30 (d, 2H, Ph-H, J=8.5); ^{13}C nmr: δ 83.71, 104.07, 115.55, 127.80, 128.06, 132.19, 134.52, 136.89, 165.15; ms : m/z $(M)^+$ = $(C_{11}H_7N_2SCl)^+$ = 234 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{11}H_7ClN_2S$: C, 56.29; H, 3.01; N, 11.94. Found: C, 56.14; H, 3.09; N, 11.87.

General procedure to obtain substituted 2-[(3-Oxo-1-cyclohexen-1yl) amino]-3-thiophenecarbonitriles 2 (a-b).

1st Step of method A/Scheme I. A suspension of a substituted 2-amino-3-thiophencarbonitrile **1** (0.02 mol), cyclohexane-1,3-dione (0.02 mol) and *p*-toluenesulfonic acid (0.67 mmol) in dry toluene (20 mL) were refluxed for 4 h in an Dean-Stark apparatus. The reaction mixture was then chilled to 0°C and the crystallized product was collected by filtration, washed with cold toluene followed by cold cyclohexane, dried and recrystallized (ethanol/diethyl ether 1:1).

4,5-Dimethyl-2-[3-oxo-1-cyclohexen-1-yl)amino]-3-thiophenecarbonitrile (2a). Yield: 68%; yellow-greenish needles; mp 211°C (ethanol/diethyl ether 1:1); ir: 3187 (NH), 2955 (CH_3), 2224 (CN), 1603 (CO), 1589 (NH), 1358 (CH_3), 1242 (NH) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 2.05 (m, 2H, -CH_2-*CH_2*-CH_2-), 2.16 (s, 6H, 2xCH_3), 2.38 (m, 2H, =C-CH_2-), 2.54 (m, 2H, -CH_2-CO-), 5.70 (s, 1H, NH), 6.96 (s, 1H, =CH-CO-); ^{13}C nmr: δ 12.50, 12.86, 21.55, 28.75, 36.41, 103.34, 103.96, 114.10, 128.14, 130.93, 146.76, 160.67, 198.56; ms : m/z $(M)^+$= $(C_{13}H_{14}ON_2S)^+$ = 246 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{13}H_{14}N_2OS$: C, 63.39; H, 5.73; N, 11.37. Found: C, 63.54; H, 5.55; N, 11.38.

2-[3-Oxo-1-cyclohexen-1-yl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzo[b]thiophen-3-carbonitrile (2b). Yield: 62%; yellow needles; mp 200°C (ethanol/diethyl ether 1:1); ir: 3188 (NH), 2924 $(CH_2)_4$, 2211 (CN), 1614 (CO), 1589 (NH), 1447 $(CH_2)_4$, 1247 (NH) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 1.83 (m, 4H, 2xCH_2), 2.07 (m, 2H, -CH_2-*CH_2*-CH_2-), 2.38 (m, 2H, =C-CH_2-), 2.58 (m, 6H, -CH_2-CH_2-CH_2-CO-), 5.70 (s, 1H, NH), 6,92 (s, 1H, =CH-CO-); ^{13}C nmr : δ 21.61, 21.92, 22.26, 22.54, 25.44, 26.57, 36.47, 102.49, 102.69, 113.81, 131.54, 133.37, 147.77, 161.63, 198.83; ms : m/z $(M)^+$ = $(C_{15}H_{16}ON_2S)^+$ = 272 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{15}H_{16}N_2OS$: C, 66.15; H, 5.92; N, 10.29. Found: C, 66.13; H, 5.87; N, 10.34.

General procedure to obtain the substituted amino-7,8-dihydrothieno [2,3-*b*] quinolinones 3 (a-b).

2nd Step of method A/Scheme I. Sodium methanolate or potassium carbonate (2.2 mmol) and cuprous chloride (10.4 mmol) were added to a solution of **2** (10.4 mmol) in dry DMF (20 mL) and the mixture was heated at 80-90°C for 4 h. After cooling, the reaction mixture was poured into ice-water (150 mL) containing sodium tartrate (10%). The obtained precipitate was filtered off and extracted several times with a mixture of methanol/ethyl acetate (1:1). The organic extracts were dried on anhydrous sodium sulphate, filtered and the solvent was evaporated to give a solid which was purified by silica gel column chromatography using a mixture of dichloromethane/methanol (9:1) as eluent.

4-Amino-2,3-dimethyl-7,8-dihydrothieno[2,3-*b*]quinolin-5(6*H*)-one (3a). Yield: 63%; brownish needles; mp 204°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3410 and 3216 (NH_2), 2952 and 2864 (CH_3), 1636 (CO), 1589 (NH_2), 1423 and 1371 (CH_3), 1328 (NH_2) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 1.65 (s, 1H of NH_2 linked by hydrogen-bonding to CO), 2.09 (m, 2H, -CH_2-*CH_2*-CH_2-); 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3), 2.67 (m, 2H, =C-CH_2-); 3.03 (m, 2H, -CH_2-CO-), 5.29 (s, 1H of NH_2 linked by hydrogen-bonding to CO); ^{13}C nmr: δ 13.30, 14.74, 21.41, 29.67, 39.91, 112.55, 122.20, 125.30, 129.55, 152.64, 161.17, 161.79, 202.36; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{13}H_{14}ON_2S)^+$ = 246 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{13}H_{14}N_2OS$: C, 63.39; H, 5.73; N, 11.37. Found: C, 63.41; H, 5.50; N, 11.38.

11-Amino-2,3,4,7,8,9-hexahydro[1]benzothieno[2,3-*b*]-quinolin-10(1*H*)-one (3b) Yield: 58%; brown needles; mp 223°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3387 and 3217 (NH_2), 2941 (CH_2), 1636 (CO), 1587 (NH_2), 1426 (CH_2), 1311 (NH_2) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 1.28 (s, 1H, NH_2 linked by hydrogen-bonding to CO), 1.89 (m, 4H, 2xCH_2), 2.07 (m, 2H, -CH_2-*CH_2*-CH_2-), 2.66 (m, 2H, =C-CH_2-), 2.77 (m, 2H, -CH_2-CO-), 3.02 (m, 6H, 3xCH_2), 5.01 (s, 1H, NH_2 linked by hydrogen-bonding to CO); ^{13}C nmr: 21.04, 21.66, 22.26, 22.54, 25.44, 26.57, 39.95, 107.88, 118.14, 127.37, 132.67, 152.74, 161.85, 162.62, 202.05; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{15}H_{16}ON_2S)^+$ = 272 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{15}H_{16}N_2OS$: C, 66.15; H, 5.92; N, 10.29. Found: C, 66.24; H, 5.83; N, 10.39.

General procedure to obtain the substituted amino-7,8-dihydrothieno [2,3-b] quinolinols 4 (a-b) (Scheme I). A solution of $LiAlH_4$ (1.6 mmol) in dry THF (20 mL) was added dropwise to a solution of 3 (1 mmol) under argon atmosphere. After the addition, the reaction mixture was refluxed for 1h, then quenched by 2 mL of HCl 10%. The mixture was then made basic with NaOH 30% and extracted with ethylacetate (3x20 mL). The combined organic layers were dried on anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated to give a solid, which was purified by silica gel column chromatography using a mixture of dichloromethane/methanol (9:1) as eluent.

4-Amino-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]-quinolin-5-ol (4a). Yield : 83% ; ocher crystalline powder; mp 182°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3507 and 3383 (NH_2), 3118 (OH), 2937and 2864 (CH_3), 1589 (NH_2), 1438 and 1383 (CH_3), 1278 (NH_2), 1066 (OH) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 1.20 (m, 4H, 2xCH_2), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.91 (m, 3H, CH_2+OH), 2.13 (s, 3H, CH_3), 4.14 (m, 1H, C*H*-OH), 4.96 (2H, NH_2); ^{13}C nmr: δ 13.09, 14.27, 17.74, 29.15, 32.83, 62.83, 113.24, 118.81, 124.67, 126.13, 149.34, 153.46, 158.67; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{13}H_{16}ON_2S)^+$ = 248 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{13}H_{16}N_2OS$: C, 62.87; H, 6.49; N, 11.28. Found: C, 63.02; H, 6.50; N, 11.18.

11-Amino-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydro[1]benzothieno[2,3-*b*]-quinolin-10-ol (4b). Yield: 43%; yellow-brown needles; mp 128°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3503 and 3380 (NH_2), 3115 (OH), 2928 $(CH_2)_4$, 1611 (NH_2), 1444 $(CH_2)_4$, 1304

(NH_2), 1068 (OH) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 1.72 (m, 4H, 2×CH_2), 2.27 (s, 1H, NH_2 linked by hydrogen-bonding to OH), 2.44 (m, 6H, 3×CH_2), 2.68 (m, 4H, 2×CH_2), 4.43 (m, 1H, C*H*-OH), 5.16 (s, 1H, NH_2 linked by hydrogen-bonding to OH); ^{13}C nmr: δ 17.78, 22.06, 22.17, 25.25, 25.89, 32.81, 33.22, 62.80, 113.25, 117.68, 129.39, 133.37, 149.28, 153.51, 159.23; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{15}H_{18}ON_2S)^+$ = 274 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{15}H_{18}N_2OS$: C, 65.66; H, 6.61; N, 10.21. Found: C, 65.83; H, 6.49; N, 10.36.

General procedure to obtain the substituted cycloalkyl[*b*]-thieno[3,2-*e*]pyridine amines 5 (a-d) by Friedländer reaction (method B /Scheme I). Aluminium chloride (3.4 mmol for monocyclanones and 6.8 mmol for cyclohexa-1,3-diones) was suspended in dry 1,2-dichloroethane (10 mL per mmol of $AlCl_3$) at RT under argon. The corresponding thiophene **1** (2 mmol) and the ketone (1.7 mmol) were added and the reaction mixture was heated under reflux up to 18 h for a monocyclanone and up to 36 h for a cyclohexa-1,3-dione. When the reaction was completed (monitoring by TLC) a mixture of THF/water (2:1) was added at RT and sodium hydroxide was added until the solution became basic. After stirring for at least 30 minutes, the mixture was extracted with dichloromethane (3×30 mL). The combined organic layers were dried on anhydrous sodium sulfate; the solvents are evaporated to give a brownish solid which was purified by silica gel column chromatography using dichloromethane/methanol (9:1) as eluant.

4-Amino-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]-quinoline (5a). Yield 95%; grey needles; mp 169°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3506 and 3301 (NH_2), 2922 and 2857 (CH_3) and (CH_2), 1636 (NH_2), 1428 (CH_3), 1279 (NH_2) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 1.89 (m, 6H, 3×CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.88 (m, 2H, CH_2), 4.56 (s, 2H, NH_2); ^{13}C nmr: δ 13.48, 14.58, 23.06, 26.82, 32.92, 41.98, 110.93, 115.73, 123.36, 128.46, 146.77, 153.76, 157.97; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{13}H_{16}N_2S)^+$ = 232 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{13}H_{16}N_2S$: C, 67.20; H, 6.94; N, 12.06. Found: C, 67.20; H, 7.02; N, 12.35.

11-Amino-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydro[1]benzothieno[2,3-*b*]-quinoline (5b). Yield 92%; brown needles; mp 218°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3473 and 3361 (NH_2), 2924 and 2845 2(CH_2)$_4$, 1609 (NH_2), 1431 (CH_2), 1277 (NH_2) cm^{-1}; ^1H nmr: δ 1.90 (m, 8H, 4×CH_2), 2.45 (m, 4H, 2×CH_2), 2.75 (m, 2H, CH_2), 2.88 (m, 2H, CH_2), 4.56 (s, 2H, NH_2); ^{13}C nmr: δ 22.86, 22.97, 23.06, 25.65, 26.81, 33.10, 43.47, 110.89, 117.93, 125.73, 131.79, 132.57, 146.64, 153.92, 158.87; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{15}H_{18}N_2S)^+$ = 258 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{15}H_{18}N_2S$: C, 69.73; H, 7.02; N, 10.84. Found: C, 69.58; H, 7.06; N, 10.90.

4-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta-[*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine (5c/n=0). Yield 83%; beige needles; mp 216° (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3477 and 3368 (NH_2), 2951 and 2832 (CH_2), 1610 (NH_2), 1455 (CH_2), 1175 (OCH_3), 755 (disubstituted phenyl); ^1H nmr: δ 2.20 (m, 2H, -CH_2-C*H*$_2$-CH_2-), 2.75 (m, 2H, =C-CH_2-), 3.1 (m, 2H, -N=C-CH_2-), 3.9 (s, 3H, OCH_3), 4.2 (s, 2H, NH_2), 6.9 (s, 1H, thiophene proton), 7.0 (d, 2H, 2×CH, J=8.5), 7.4 (d, 2H, 2×CH, J=8.5); ^{13}C nmr: δ 22.90, 26.75, 34.36, 55.35, 113.56, 113.93, 115.67, 116.20, 119.39, 129.67, 130.46, 134.37, 145.30, 159.45, 164.09; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{17}H_{16}ON_2S)^+$ = 296 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{17}H_{16}N_2OS$: C, 68.89; H, 5.44; N, 9.45. Found: C, 68.74; H, 5.88; N, 9.50.

4-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[2,3-*b*]-quinoline) (5c/n=1). Yield 85%; orange needles; mp 162°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3474 and 3331 (NH_2), 2926 and 2863 (CH_2), 1630 (NH_2), 1441 (CH_2), 1176 (OCH_3), 769 (disubstituted phenyl); ^1H nmr: δ 1.9 (m, 4H, 2×CH_2), 2.45 (m, 2H, =C-CH_2-), 3.0 (m, 2H, -N=C-CH_2-), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.3 (s, 2H, NH_2), 6.9 (s, 1H, thiophene proton), 7.0 (d, 2H, 2×CH, J=8.5), 7.4 (d, 2H, 2×CH, J=8.5); ^{13}C nmr: δ 22.78, 22.81, 22.95, 33.21, 55.38, 110.46, 113.99, 115.92, 120.15, 129.67, 130.50, 134.40, 147.18, 154.34, 155.34, 159.50; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{18}H_{18}ON_2S)^+$ = 310 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{18}H_{18}N_2OS$: C, 69.65; H, 5.84; N, 9.02. Found: C, 69.73; H, 5.87; N, 9.32.

4-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclo-hepta[*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine (5c/n=2). Yield 95%; orange needles; mp 195°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3462 and 3363 (NH_2), 2919 and 2842 (CH_2)$_5$, 1624 (NH_2), 1434 (CH_2)$_5$, 1170 (OCH_3), 775 (disubstituted phenyl); ^1H nmr: δ 1.85 (m, 6H, 3×CH_2), 2.6 (m, 2H, =C-CH_2-), 3.1 (m, 2H, -N=C-CH_2-), 3.9 (s, 3H, OCH_3), 4.4 (s, 2H, NH_2), 6.9 (s, 1H, thiophene proton), 7.0 (d, 2H, 2×CH, J=8.5), 7,4 (d, 2H, 2×CH, J=8.5); ^{13}C nmr: δ 25.24, 26.60, 27.12, 32.15, 39.04, 55.37, 113.91, 116.00, 120.12, 129.62, 130.62, 130.63, 134.70, 146.24, 153.99, 159.50, 161.88; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{19}H_{20}ON_2S)^+$ = 324 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{19}H_{20}N_2OS$: C, 70.34; H, 6.21; N, 8.63. Found: C, 70.25; H, 6.34; N, 8.79.

4-Amino-3-(4-chlorophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]-thieno[3,2-*e*]pyridine (5d/n=0). Yield 95%; orange needles; mp 176°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3473 and 3308 (NH_2), 2946 and 2840 (CH_2)$_3$, 1635 (NH_2), 1455 (CH_2)$_3$, 818 (Cl), 761 (disubstituted phenyl); ^1H nmr: δ 2.28 (m, 2H, -CH_2-C*H*$_2$-CH_2-), 2.75 (m, 2H, =C-CH_2-), 3.1 (m, 2H, -N=C-CH_2-), 4.15 (s, 2H, NH_2), 6.9 (s, 1H, thiophene proton), 7.4 (m, 4H, 4×CH); ^{13}C nmr: δ 22.87, 26.79, 34.39, 115.73, 115.91, 120.25, 128.72, 130.57, 133.42, 134.15, 135.88, 145.04, 164.42, 166.31; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{16}H_{13}N_2SCl)^+$ = 300 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{16}H_{13}ClN_2S$: C, 63.89; H, 4.36; N, 9.31. Found: C, 63.87; H, 4.56; N, 9.52.

4-Amino-3-(4-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]-quinoline (5d/n=1). Yield 83%; orange needles; mp 179°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3488 and 3340 (NH_2), 2935 and 2859 (CH_2), 1627 (NH_2), 1447 (CH_2)$_4$, 831 (Cl), 766 (disubstituted phenyl); ^1H nmr: δ 1.9 (m, 4H, 2×CH_2), 2.45 (m, 2H, =C-CH_2-), 3.0 (m, 2H, -N=C-CH_2-), 4.2 (s, 2H, NH_2), 6.9 (s, 1H, thiophene proton), 7.4 (m, 4H, 4×CH); ^{13}C nmr: δ 22.56, 22.72, 22.93, 33.18, 110.64, 115.43, 120.39, 128.74, 130.59, 133.40, 134.17, 135.86, 146.91, 155.58, 158.41; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{17}H_{15}N_2SCl)^+$ = 314 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{17}H_{15}ClN_2S$: C, 64.85; H, 4.80; N, 8.90. Found: C, 64.81; H, 4.76; N, 9.02.

4-Amino-3-(4-chlorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclo-hepta[*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine (5d/n=2). Yield 86%; orange needles; mp 175°C (dichloromethane/methanol 9:1); ir: 3489 and 3382 (NH_2), 2913 and 2846 (CH_2)$_5$, 1622 (NH_2), 1455 (CH_2)$_5$, 824 (Cl), 755 (disubstituted phenyl). ^1H nmr: δ 1.8 (m, 6H, 3×CH_2), 2.65 (m, 2H, =C-CH_2-), 3.1 (m, 2H, -N=C-CH_2-), 4.3 (s, 2H, NH_2), 6.95 (s, 1H, thiophene proton), 7.4 (m, 4H, 4×CH); ^{13}C nmr: δ 25.18, 26.48, 26.99, 32.05, 39.05, 116.13, 116.23, 120.78, 128.61, 130.65, 133.69, 134.11, 135.76, 145.91, 159.77, 162.09; ms: m/z $(M)^+$ = $(C_{18}H_{17}N_2SCl)^+$ = 328 (100%). *Anal.* Calcd. for $C_{18}H_{17}ClN_2S$: C, 65.74; H, 5.21; N, 10.78. Found: C, 65.81; H, 5.32; N, 10.65.

Acknowledgements Authors want to thank the University Paul Verlaine-METZ (France) and the University of Luxembourg (Grand-Duchy of Luxembourg) for supporting this work; Mrs. Véronique Poddig from the University Paul Verlaine-METZ for recording the NMR spectra and Dr Serge Schneider, Dr Brice Appenzeller and Dr Marc Schuman from

the Laboratory of Toxicology of the Laboratoire National de Santé (Luxembourg) for recording the IR and MS spectra.

REFERENCES

[1] Francotte, P.; Grandorge, E.; Boverie,S.; De Tullio, P.; Pirotte, B. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757.

[2] Chaki, H.; Yamabe, H.; Sugano, M.; Morita, S.; Bessho, T.; Tabata, R.; Saito, K-I.; Egawa, M.; Tobe, A.; Morinaka, Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *5*, 1495.

[3] Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. Synthesis **2007**, 1027.

[4] (a) Gewald, K. *Z. Chem.* **1961**, *11*, 349. (b) Gewald, K. *Z. Chem.* 1962, *2*, 305. (c) Gewald, K.; Schinke, E.; Böttcher, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94.

[5] Tabarini, O.; Ceccetti, V.; Temperani, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M.G.; Fravolini, A.; *Bioorgg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921.

[6] Marco, J.L.; De Los Rios, C.; Garcia, A;. Villarroya, M.; Carreiras, C.; Martins, C.; Eleutério, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F.J. ; Bioorg. Med. Chem. **2004**, *12*, 2199.

[7] Ellman, G.L.; Courtney, K.D; Andres, V.; Feather-Stone, R.M.; *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.

[8] (a) Rahman K.M.M.; Chowdhury, A.Z.M.; Shaifullah; Bhuiyan, M.M.H.; Hossain, M.K.; Uddin, M.K. *Pak. J. Sci. Ind. Res.*; **2003**, *46*, 95. (b) Bhuiyan, M.M.H.; Rahman, K.M.M.; Hossain, M. K.; Fakruddin, M.; *Pak. J. Sci. Ind. Res.* **2004**, *47*, 256.

[9] Barnes, D.M.; Haight, A.R.; Hameury, T.; McLaughlin, M.A.; Mei, J.; Tedrow, J.S.; Toma, J.D.R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11311.

Tetrahedron 64 (2008) 9309–9314

Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tet

Synthesis of substituted [1,3]thiazolo[4,5-*b*]pyridines and [1,3]thiazolo-[4,5-*d*][1,2,3]triazines

David Thomae [a], Enrico Perspicace [a], Stéphanie Hesse [a], Gilbert Kirsch [a,*], Pierre Seck [b]

[a] *Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 METZ, France*
[b] *Laboratoire de Chimie, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication Université du Luxembourg 162a, avenue de la Faïencerie, L-1511 Luxembourg, Grand-Duché de Luxembourg*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 30 May 2008
Received in revised form 3 July 2008
Accepted 4 July 2008
Available online 10 July 2008

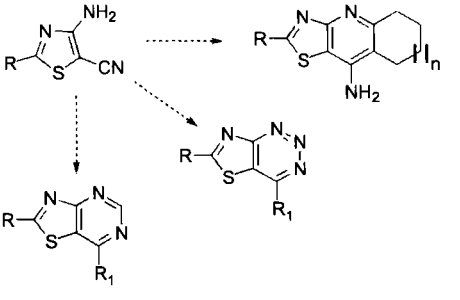
Keywords:
Alzheimer disease
Thiazole analogues of Tacrine
Substituted [1,3]thiazolo[4,5-*d*]-[1,2,3]triazine
Substituted 4-amino-1,3-thiazole-5-carbonitrile
Dimethyl cyanodithioimidocarbonate

ABSTRACT

In this work, we described an easy preparation of substituted 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles. These compounds have been used as starting materials to obtain two classes of compounds. New substituted [1,3]thiazolo[4,5-*e*]pyridines were synthesized in one step via Friedländer reaction. Diazotation of 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles afforded 4-chloro[1,3]thiazolo[4,5-*d*][1,2,3]triazines in one step. The later was substituted by a secondary amine to obtain substituted 4-amino[1,3]thiazolo[4,5-*d*][1,2,3]triazines.
© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Since a few years, we are interested in the many possibilities that heterocyclic analogs of anthranilonitriles or anthraniloesters allow. Especially, *ortho*-amino-cyano-thiophenes were used to synthesize analogues of Tacrine,[1,2] thienopyridinones,[3] and thienopyrimidinones.[4] Several analogues of Tacrine synthesized in the thiophene series are currently under biological investigation. As the 1,3-thiazole ring is also present in many pharmacological active substances,[5] we decided to extend our library of Tacrine analogues to the thiazole series. Those new analogues could be obtained starting from 4-amino-1,3-thiazole-5-carbonitrile. This interesting starting material would also allow access to thiazolocondensed heterocyclic systems like thiazolopyrimidines or thiazolotriazines (Scheme 1).



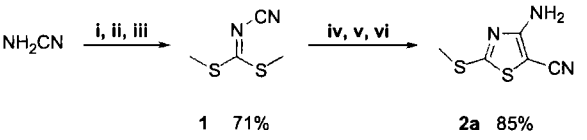
Scheme 1. Targeted compounds starting from amino-cyano-thiazole.

2. Results and discussion

The first step of our strategy was the formation of 4-amino-1,3-thiazole-5-carbonitriles **2**. Their preparation is well described in the literature[6] and usually, compound **2a** is obtained from cyanodithiocarbamic acid methyl ester potassium salt and chloroacetonitrile.[6a,c] Here, we proposed an alternative route via dimethyl cyanodithioimidocarbonate **1** (Scheme 2). As reported in the literature,[7] **1** was obtained easily and in good yield from cyanamide (Scheme 2). We applied the same methodology, we used few years ago to synthesize amino-cyano-thiophenes from ketene *S,S*-dimethylthioacetals:[8] compound **1** was reacted with sodium sulfide, an activated halide and potassium carbonate. Compound **2a** was obtained in good yield with this one-pot three-step sequential procedure (Scheme 2).

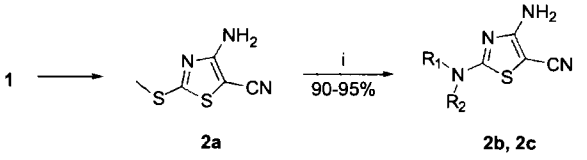
* Corresponding author. Tel.: +33 3 87 31 52 95; fax: +33 3 87 31 58 01.
E-mail address: kirsch@univ-metz.fr (G. Kirsch).

0040-4020/$ – see front matter © 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tet.2008.07.017



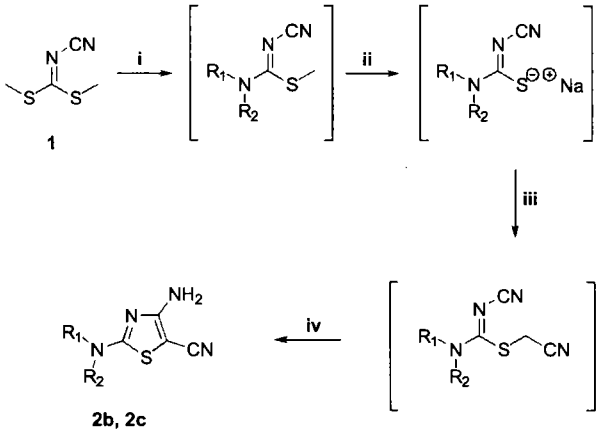
Scheme 2. Reagents and conditions: (i) KOH; (ii) CS_2; (iii) MeI; (iv) $Na_2S{\cdot}9H_2O$, DMF; (v) $ClCH_2CN$; (vi) K_2CO_3.

Taking advantage of the good leaving group property of the methylsulfanyl group in compound **2a** and as described before on similar compounds,[6k,l,9] S_NAr reaction with secondary amines were realized. Compound **2a** was dissolved in 10 equiv of amine and refluxed overnight to yield **2b** and **2c** in high yields (method A, Scheme 3).



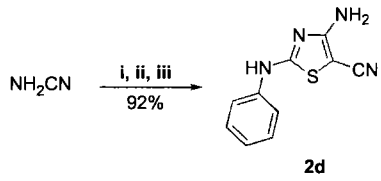
Scheme 3. Method A: synthesis of **3** (R_1–R_2=4-morpholinyl) and **4** (R_1–R_2=1-pyrrolidinyl) starting from **2**. Reagents: (i) excess of amine, reflux.

Ried et al. described the synthesis of 4-amino-2-morpholin-4-yl-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester from methyl *N*-cyano-4-morpholinecarbimidothioate and methylthioglycolate.[10] We have presumed that compounds **2b** and **2c** could be synthesized directly from **1** via a one-pot four-step sequential procedure (method B, Scheme 4). Compound **1** was dissolved in DMF, then morpholine or pyrrolidine was added and heated at 70 °C during 1 h. After this time, sodium sulfide was introduced to form the thiolate that reacted with chloroacetonitrile and finally, potassium carbonate was added to complete the cyclization (Scheme 4). Compounds **2(b** and **c)** were obtained in good yields. In the literature, there is only one example of solid phase synthesis to access 2,4,5-trisubstituted thiazoles in a one-pot four-step reaction.[11] In terms of overall yields, methods A and B were equivalent but method B was shorter.



Scheme 4. Method B: synthesis of **3** (R_1–R_2=4-morpholinyl) and **4** (R_1–R_2=1-pyrrolidinyl) starting from **1**. Reagents: (i) morpholine or pyrrolidine, DMF; (ii) $Na_2S{\cdot}9H_2O$; (iii) $ClCH_2CN$; (iv) K_2CO_3.

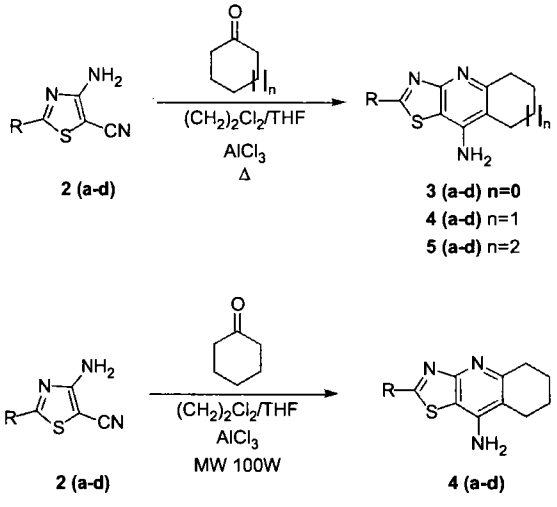
Thiazole **2d** was synthesized by a method described by Gewald.[6d] Cyanamide, potassium carbonate, phenyl isothiocyanate, and chloroacetonitrile afforded in one step and in high yield thiazole **2d** (Scheme 5).



Scheme 5. i) DMF, K_2CO_3; (ii) phenyl isothiocyanate; (iii) $ClCH_2CN$.

In the literature, 1,3-thiazolopyridines are obtained by cyclization of the suitable thioacetamidopyridine.[12] The second step of our strategy was to use thiazoles **2(a–d)** as starting material to access new classes of compounds like thiazole analogues of Tacrine and [1,3]thiazolo[4,5-*d*][1,2,3]triazines.

Friedländer reaction on thiazoles **2** has allowed formation of new Tacrine's analogues. As we have shown recently in the selenophene series,[13] Friedländer reaction can be performed under classical heating or under microwave irradiation. We decided to study those two methods on thiazoles **2**. Using classical heating, thiazoles **2a** and **2d** were dissolved in dichloroethane, and cyclanones and aluminum chloride were added. For thiazoles **2b** and **2c**, we have chosen THF because **2(b** and **c)** were not enough soluble in dichloroethane. In both cases, the reaction mixture was refluxed for 4 h and compounds **3–5(a–d)** were obtained in high yields (Scheme 6 and Table 1). Under microwave irradiation, we choose a mixture of solvent to be able to finish the reaction in about 30 min (THF for solubility and DCE for the higher boiling point). With microwave irradiation, the time of reaction was reduced from 4 h to about 30 min and compounds **4(a–d)** were obtained in high yields too (Scheme 6 and Table 2).



Scheme 6. Friedländer reaction: R=MeS–, 4-morpholinyl, 1-pyrrolidinyl, PhNH–.

As explained before, amino-cyano-thiazoles could also be used to synthesize thiazolocondensed systems. For example, thiazolopyrimidines have shown interesting biological activity such as antagonist of CXCR2 receptor.[14] This bicyclic core has been built starting either from substituted pyrimidines[15] or from 4-amino-5-cyanothiazole.[16] On another hand, in several publications, aza analogues of condensed pyrimidines were synthesized for studying the modulation of biological activities: pyrazolo[3,4-*d*]-1,2,3-triazin-4-one nucleosides[17] or pyrrolo[2,3-*d*]-1,2,3-triazine[18] were explored for their antiviral/antitumor activity.

So we planned to synthesize new thiazolotriazines. Few years ago, pyridothienotriazines were described as anti-histaminic[19] and antifungal[20] compounds; in these publications, the 4-chlorotriazine ring was prepared in one-pot starting from 3-amino-2-

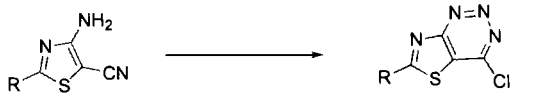
Table 1
Friedländer reaction under classical heating

Thiazole	Ketone (*n*)	Solvent	Substituted [1,3]thiazolo [4,5-*b*]pyridine	Yield (%)
2a, R=MeS–	0	$(CH_2)_2Cl_2$	**3a**	96
	1		**4a**	77
	2		**5a**	87
2b, R=4-morpholinyl	0	THF	**3b**	98
	1		**4b**	98
	2		**5b**	92
2c, R=1-pyrrolidinyl	0	THF	**3c**	98
	1		**4c**	95
	2		**5c**	97
2d, R=Ph–NH–	0	$(CH_2)_2Cl_2$	**3d**	85
	1		**4d**	80
	2		**5d**	97

Table 2
Friedländer reaction under microwave irradiation

Thiazole	Solvent	Substituted [1,3]thiazolo [4,5-*b*]pyridine	Time (min)	Yield (%)
2a, R=MeS–	$(CH_2)_2Cl_2$	**4a**	3×8	93
2b, R=4-morpholinyl	$(CH_2)_2Cl_2$/THF (4:1)	**4b**	2×16	93
2c, R=1-pyrrolidinyl	$(CH_2)_2Cl_2$/THF (4:1)	**4c**	2×16	80
2d, R=Ph–NH–	$(CH_2)_2Cl_2$/THF (3:1)	**4d**	1×16	79

cyanothiophenes. To the best of our knowledge, chlorothiazolotriazines are not described in the literature. 2-Substituted 4-amino-5-cyanothiazoles **2(a–d)** were converted into chlorothiazolotriazines **6(a–d)** in moderate to good yields via a one-pot process of diazotation and dediazo-chlorination (Scheme 7).[21]



2 (a-d)

R = SMe	**6a**	83%
R = 4-morpholinyl	**6b**	47%
R = 1-pyrrolidinyl	**6c**	44%
R = NHPh	**6d**	71%

Scheme 7. $NaNO_2$, HCl 37%, 0–5 °C.

We next wanted to study the reactivity of the chlorine atom in compounds **6(a–d)**. When compound **6a** was subjected to the action of pyrrolidine, both the methylsulfanyl group and the chlorine atom were displaced (Scheme 8). The chlorine atom was also substituted by a secondary amine in compounds **6b–d** (Scheme 8).

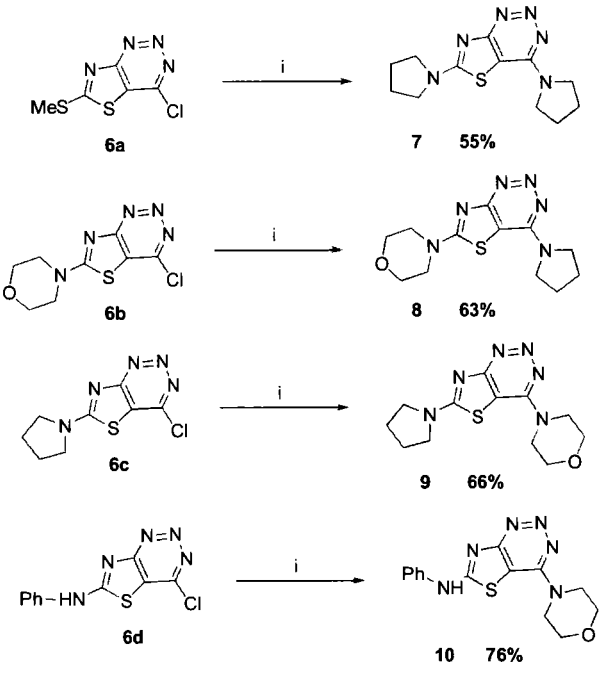
3. Conclusion

We have developed a one-pot four-steps sequential synthesis of trisubstituted [1,3]thiazoles. Those 4-amino[1,3]thiazole-5-carbonitriles have allowed access to several thiazolocondensed systems. We have prepared 12 new analogues of Tacrine in thiazole series and 8 new thiazolotriazines in good yields.

4. Experimental section

4.1. General

Melting points were determined on a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. IR spectra were performed on a Perkin–Elmer FTIR Baragon 1000PC equipped with a Graseby-Specac golden gate and treated with the Spectrum (Perkin–Elmer) software version



Scheme 8. (i) RR'NH 10 mL, reflux.

5.3.1. ^1H and ^{13}C NMR spectra (δ in parts per million) were recorded on an AC Bruker 250 MHz spectrometer in $CDCl_3$ or DMSO-d_6. MS spectra were recorded on an Agilent Technologies GC–MS instrument equipped with a 7683 injector, 6890 N gas chromatograph and a 5973 mass selective detector. The mass spectrometer was operated in EI mode at 70 eV and MS spectra were recorded from *m/z* 50 to 650. A CEM Discover oven was used for Friedländer's reaction under microwave irradiation.

4.2. Synthesis of dimethyl cyanodithioimidocarbonate (1)

Cyanamide (0.02 mol, 50% aqueous solution) was dissolved in 80 mL of water. Potassium hydroxide (0.04 mol) was added and the solution was stirred for 45 min at room temperature. Carbon disulfide was added. The reaction was heated at 40 °C. When all carbon disulfide was dissolved (2 h are required), methyl iodide (0.04 mol) was added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The precipitate was filtered and the solid was washed with water, dried at room temperature until constant weight, and purified by recrystallization in EtOH.

Yield: 71%. Colorless solid; mp: 58 °C; mp_{lit}: 57 °C.[8] IR: 2176 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2.70 (s, 6H, 2×CH_3). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 15.82, 112.25, 193.77. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 143 (23), 99 (100), 74 (23).

4.3. Synthesis of 4-amino-2-(methylsulfanyl)-1,3-thiazole-5-carbonitrile (2a)

$Na_2S \cdot 9H_2O$ (0.04 mol) was suspended in DMF (53 mL), dimethyl cyanodithioimidocarbonate **1** (0.04 mol) was dissolved in 13 mL of DMF and added. The mixture is heated at 70 °C for 2 h. Chloroacetonitrile (0.08 mol) is slowly dropped at 70 °C. The reaction was stirred for 2 h and potassium carbonate was added (0.04 mol). The reaction was stirred at 70 °C for 1 h more. The mixture was poured onto water (400 mL) under good stirring. The precipitated was filtered, washed with water, dried at room temperature until constant weight, and purified by recrystallization in EtOH.

Yield: 85%. Colorless solid; mp: 205 °C; mp_{lit}: 204–206 °C.[2] IR: 3308 (s), 3171 (s), 2192 (s), 1641 (s), 1534 (s) cm^{-1}. ^1H NMR

(250 MHz, DMSO-d_6): δ 2.62 (s, 3H, CH_3), 7.22 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 15.52, 67.16, 114.43, 165.52, 172.25. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 171 (100), 156 (30), 138 (48).

4.4. Synthesis of 2-substituted 4-amino-1,3-thiazole-5-carbonitrile 2(b and c)

4.4.1. Method A

4-Amino-2-(methylsulfanyl)-1,3-thiazole-5-carbonitrile **2a** (2.92 mmol) and corresponding amine (10 mL) were refluxed for 6 h. The mixture was poured onto water (80 mL) under stirring. The precipitated was filtered, washed with water, and dried at room temperature overnight.

4.4.2. Method B

Dimethyl cyanodithioimidocarbonate **1** (0.04 mol) was dissolved in DMF (53 mL). Amine (0.04 mol) was added and the mixture was heated at 70 °C for 1 h. Then, $Na_2S \cdot 9H_2O$ (0.04 mol) was added and heated for 2 h at 70 °C. Chloroacetonitrile (0.12 mol) was added dropwise at 50 °C. The mixture was heated at 50 °C for 2 h and the potassium carbonate was added (0.04 mol). The reaction was stirred at 50 °C for 1 h more. The mixture was poured onto water (400 mL) with good stirring. The precipitated was filtered, washed with water, dried at room temperature until constant weight, and purified by recrystallization in EtOH.

*4.4.3. 4-Amino-2-(4-morpholinyl)-1,3-thiazole-5-carbonitrile (**2b**)*

Yield: 90% (method A), 78% (method B). Colorless solid; mp: 236 °C. IR: 3320 (s), 3205 (s), 1641 (s), 1563 (s) cm^{-1}. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 3.39 (t, J=5.0 Hz, 4H, 2×CH_2), 3.65 (t, J=5.0 Hz, 4H, 2×CH_2), 6.81 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 47.36, 56.92, 65.15, 116.49, 165.06, 170.01.

*4.4.4. 4-Amino-2-(1-pyrrolidinyl)-1,3-thiazole-5-carbonitrile (**2c**)*

Yield: 99% (method A), 67% (method B). Colorless solid; mp: 299 °C; mp_{lit}: 303–305 °C.[2] IR: 3323 (s), 3168 (s), 2170 (s) cm^{-1}. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.94 (t, J=7.5 Hz, 4H, 2×CH_2), 3.33 (t, J=5.0 Hz, 4H, 2×CH_2), 6.75 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 25.03, 49.10, 56.18, 116.90, 165.47, 166.18. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 194 (100), 166 (43), 139 (16), 97 (17), 70 (18), 55 (24).

4.5. Synthesis of 4-amino-2-anilino-1,3-thiazole-5-carbonitrile (2d)

Cyanamide 99% (0.01 mol) was dissolved in 53 mL of dry DMF. Potassium carbonate (0.01 mol) was added and the reaction was stirred for 2 h at room temperature. Phenyl isothiocyanate was added dropwise and the reaction was heated at 60 °C for 1 h. Chloroacetonitrile (0.01 mol) is slowly dropped and the temperature increased to 75 °C. The mixture was stirred for 1 h more at this temperature. After completion, the mixture was poured onto water (60 mL) with good stirring. The precipitated was filtered, washed with water, dried at room temperature until constant weight, and purified by recrystallization in EtOH.

Yield: 92% (method B). Yellow solid; mp: 212 °C. IR: 2171 (s) cm^{-1}. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 6.92 (s, 2H, NH_2), 7.03 (t, J=7.5 Hz, 1H, CH), 7.32 (t, J=7.5 Hz, 2H, 2×CH), 7.57 (d, J=7.5 Hz, 2H, 2×CH), 10.63 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 56.68, 116.28, 118.24, 124.36, 129.46, 139.70, 164.46, 164.52. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 216 (100), 119 (31), 77 (19).

4.6. General procedure for Friedländer's reaction

4.6.1. Classical conditions (method C)

Cyclanone (2.8 mmol) was added to a solution of 2-substituted-1,3-thiazole-5-carbonitrile **2–4** (2 mmol) in a mixture of dichloroethane/THF. After stirring 5 min at room temperature, aluminum chloride (4 mmol) was added and the mixture was heated at reflux for 2 h. The mixture was cooled at room temperature and 4 mmol of aluminum chloride was added, the mixture was heated at reflux 2 h more. The solvent was removed under reduced pressure. An aqueous solution of sodium hydroxide (50 mL, 10%) was added. After stirring for 30 min, the precipitate was filtered, washed twice with 25 mL of water and washed twice with 10 mL of ether, and dried at room temperature until constant weight, purified in 5 mL of acetonitrile, and filtered while hot.

4.6.2. Microwave irradiation (method D)

In a round bottom flask of 100 mL equipped with a condenser, cyclohexanone (1.4 mmol) was added to a solution of 2-substituted-1,3-thiazole-5-carbonitrile **2–4** (1 mmol) in 25–40 mL of a mixture of dichloroethane/THF. Aluminum chloride (4 mmol otherwise specified) was added and the mixture was heated at reflux during 16 and 32 min (Table 2) under microwave irradiation (at a constant power of 100–150 W). The solvent was removed under reduce pressure. An aqueous solution of sodium hydroxide (30 mL, 10%) was added. After stirring for 30 min, the precipitate was filtered, washed twice with 12 mL of water and washed twice with 5 mL of ether, and dried at room temperature until constant weight, purified in 2 mL of acetonitrile, and filtered while hot.

*4.6.3. 8-Amino-2-(methylsulfanyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b][1,3]thiazolo[4,5-b]pyridine (**3a**)*

Yield: 96% (method C: 60 mL of $(CH_2)_2Cl_2$). Colorless solid; mp: 266 °C (dec). IR: 3320 (s), 3205 (s), 1641 (s), 1563 (s) cm^{-1}. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2.03 (q, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.72 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.73 (s, 3H, CH_3), 2.82 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 6.34 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 15.31, 22.33, 27.26, 33.98, 109.65, 114.42, 144.87, 163.75, 164.72, 167.66. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 237 (100), 204 (19), 191 (28).

*4.6.4. 9-Amino-2-(methylsulfanyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]thiazolo[4,5-b]quinoline (**4a**)*

Yield: 77% (method C: 60 mL of $(CH_2)_2Cl_2$). Yield: 93% (method D: 25 mL of $(CH_2)_2Cl_2$, 6 mmol $AlCl_3$, 150 W, 3×8 min). Colorless solid; mp: 215 °C. IR: 3318 (s), 32 (s), 1643 (s), 1571 (s), 1541 (s) cm^{-1}. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.76 (m, 4H, 2×CH_2), 2.45 (m, 2H, CH_2), 2.73 (m, 5H, CH_2+CH_3), 6.22 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 15.27, 22.26, 22.52, 23.14, 32.72, 109.06, 110.06, 146.87, 154.57, 162.50, 168.10. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 251 (100).

*4.6.5. 10-Amino-2-(methylsulfanyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b][1,3]thiazolo[4,5-b]pyridine (**5a**)*

Yield: 87% (method C: 60 mL of $(CH_2)_2Cl_2$). Colorless solid; mp: 234 °C. IR: 3323 (s), 3202 (s), 1645, 1564 (s), 1543 (s) cm^{-1}. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.52 (m, 4H, 2×CH_2), 1.76 (m, 2H, CH_2), 2.72 (m, 5H, CH_2+CH_3), 2.88 (m, 2H, CH_2), 6.22 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 15.35, 24.71, 26.30, 27.16, 31.68, 31.80, 110.76, 115.37, 146.03, 161.79, 161.89, 167.78. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 265 (100), 250 (19), 236 (28).

*4.6.6. 8-Amino-2-(4-morpholinyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b][1,3]thiazolo[4,5-b]pyridine (**3b**)*

Yield: 98% (method C: 50 mL of THF). Colorless solid; mp 311 °C. IR: 1628 (s), 1569 (s), 1534 (s) cm^{-1}. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2.03 (q, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.68 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.74 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 3.47 (t, J=5.0 Hz, 4H, 2×CH_2), 3.72 (t, J=5.0 Hz, 4H, 2×CH_2), 6.01 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 22.22, 27.28, 33.94, 47.55, 65.41, 104.13, 112.98, 144.68, 162.06, 164.13, 168.28. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 276 (100), 219 (100), 190 (15).

*4.6.7. 9-Amino-2-(4-morpholinyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]-thiazolo[4,5-b]quinoline (**4b**)*

Yield: 98% (method C: 50 mL of THF). Yield: 93% (method D: 20 mL of $(CH_2)_2Cl_2$+5 mL of THF, 4 mmol $AlCl_3$, 100 W, 2×16 min). Colorless solid; mp: 318 °C. IR: 3302 (s), 3209 (s), 1629 (s), 1567 (s), 1532 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.72 (m, 4H, 2×CH_2), 2.41 (m, 2H, CH_2), 2.63 (m, 2H, CH_2), 3.48 (t, J=5.0 Hz, 4H, 2×CH_2), 3.72 (t, J=5.0 Hz, 4H, 2×CH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 22.45, 22.68, 23.01, 32.61, 47.60, 65.42, 104.05, 108.76, 146.45, 153.14, 162.03, 168.30. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 290 (100), 233 (88), 204 (17).

*4.6.8. 10-Amino-2-(4-morpholinyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b][1,3]thiazolo[4,5-b]pyridine (**5b**)*

Yield: 92% (method C: 50 mL of THF). Colorless solid; mp: 314 °C. IR: 1633 (s), 1565 (s), 1526 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.51 (m, 4H, 2×CH_2), 1.75 (m, 2H, CH_2), 2.65 (m, 2H, CH_2), 2.80 (m, 2H, CH_2), 3.47 (t, J=5.0 Hz, 4H, 2×CH_2), 3.72 (t, J=5.0 Hz, 4H, 2×CH_2), 5.87 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 24.69, 26.38, 27.37, 31.81, 40.48, 47.70, 65.40, 105.53, 114.03, 145.70, 160.47, 161.32, 168.32. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 304 (100), 247 (63).

*4.6.9. 8-Amino-2-(1-pyrrolidinyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b][1,3]thiazolo[4,5-b]pyridine (**3c**)*

Yield: 98% (method C: 50 mL of THF). Colorless solid; mp: 369 °C. IR: 1632 (s), 1573 (s), 1535 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.99 (m, 6H, 3×CH_2), 2.67 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.72 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 3.43 (m, 4H, 2×CH_2), 5.91 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 22.24, 24.79, 27.25, 33.96, 67.22, 104.10, 112.35, 144.54, 161.71, 164.13, 164.92. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 260 (100), 232 (42), 205 (74), 55 (19).

*4.6.10. 9-Amino-2-(1-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]-thiazolo[4,5-b]quinoline (**4c**)*

Yield: 95% (method C: 50 mL of THF). Yield: 80% (method D: 20 mL of $(CH_2)_2Cl_2$+5 mL of THF, 4 mmol $AlCl_3$, 100 W, 2×16 min). Colorless solid; mp: 346 °C. IR: 1629 (s), 1576 (s), 1522 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.73 (m, 4H, 2×CH_2), 1.98 (m, 4H, 2×CH_2), 2.40 (m, 2H, CH_2), 2.62 (m, 2H, CH_2), 3.43 (m, 4H, 2×CH_2), 5.77 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 22.51, 22.73, 22.95, 25.06, 32.62, 48.79, 104.07, 108.16, 146.27, 152.76, 162.06, 164.14. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 274 (100), 246 (45), 219 (49), 70 (12).

*4.6.11. 10-Amino-2-(1-pyrrolidinyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b][1,3]thiazolo[4,5-b]pyridine (**5c**)*

Yield: 97% (method C: 50 mL of THF). Colorless solid; mp: 336 °C. IR: 1630 (s), 1571 (s), 1524 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.50 (m, 4H, 2×CH_2), 1.75 (m, 2H, CH_2), 1.99 (m, 4H, 2×CH_2), 2.63 (m, 2H, CH_2), 2.78 (m, 2H, CH_2), 3.41 (t, J=5.0 Hz, 4H, 2×CH_2), 5.77 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 24.69, 25.07, 26.40, 27.44, 31.87, 40.48, 48.82, 105.47, 113.42, 145.57, 160.10, 162.06, 164.18. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 288 (100), 273 (16), 260 (44), 233 (25).

*4.6.12. 8-Amino-2-anilino-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b][1,3]thiazolo[4,5-b]pyridine (**3d**)*

Yield: 85% (method C: 50 mL of $(CH_2)_2Cl_2$+10 mL of THF). Orange solid. Colorless solid; mp: 274 °C. IR: 1623 (s), 1564 (s), 1526 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2.01 (q, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.70 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.77 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH_2), 6.01 (s, 2H, NH_2), 6.97 (m, 1H, CH), 7.31 (m, 2×CH), 7.73 (m, 2H, 2×CH), 10.50 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 22.26, 27.32, 33.89, 103.82, 113.48, 117.88, 121.67, 128.80, 141.21, 144.60, 161.90, 164.11.

*4.6.13. 9-Amino-2-anilino-5,6,7,8-tetrahydro[1,3]-thiazolo[4,5-b]quinoline (**4d**)*

Yield: 80% (method C: 50 mL of $(CH_2)_2Cl_2$+10 mL of THF). Yield: 79% (method D: 30 mL of $(CH_2)_2Cl_2$+10 mL of THF, 2 mmol $AlCl_3$, 100 W, 16 min). Orange solid; mp: 280 °C. IR: 1617 (s), 1563 (s), 1519 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.75 (m, 4H, 2×CH_2), 2.43 (m, 2H, CH_2), 2.68 (m, 2H, CH_2), 5.99 (s, 2H, NH_2), 7.00 (m, 1H, CH), 7.33 (m, 2H, 2×CH), 7.76 (m, 2×CH), 10.48 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 22.45, 22.69, 23.07, 32.56, 103.76, 109.44, 117.77, 121.83, 128.80, 140.73, 146.48, 153.05, 16.73, 161.87.

*4.6.14. 10-Amino-2-anilino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b][1,3]thiazolo[4,5-b]pyridine (**5d**)*

Yield: 97%. Colorless solid; mp: 275 °C. IR: 1634 (s), 1564 (s), 1542 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.50 (m, 4H, 2×CH_2), 1.77 (m, 2H, CH_2), 2.66 (m, 2H, CH_2), 2.84 (m, 2H, CH_2), 5.92 (s, 2H, NH_2), 6.99 (m, 1H, CH), 7.33 (m, 1H, 2×CH), 7.75 (m, 2H, 2×CH), 10.42 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 24.75, 26.39, 27.34, 31.84, 40.48, 105.23, 114.73, 117.71, 121.81, 128.82, 140.71, 145.73, 160.38, 161.17, 161.67.

4.7. Synthesis of chlorothiazolotriazines 6(a–d): general procedure

A solution of sodium nitrite (11.4 mmol) in water (7 mL) was added over 15 min to a suspension of the foregoing 2-substituted 4-amino-1,3-thiazole-5-carbonitrile (8.1 mmol) at 0–5 °C in concentrated hydrochloric acid (16 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for a further 40 min and then allowed to stand at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched in water (100 mL). The precipitate was washed twice with 15 mL of water, and dried under room temperature, purified in 2 mL of acetonitrile, and filtered while hot.

*4.7.1. 4-Chloro-6-(methylsulfanyl)[1,3]thiazolo[4,5-d]-[1,2,3]triazine (**6a**)*

Yield: 83%. Orange solid; mp: 190 °C. IR: 1516 (s), 1460 (s), 1359 (br) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 16.65, 129.18, 150.73, 165.18, 183.03. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 190 (97), 175 (23), 157 (100).

*4.7.2. 4-Chloro-6-(4-morpholinyl)[1,3]thiazolo[4,5-d]-[1,2,3]triazine (**6b**)*

Yield: 47%. Beige solid; mp: 243 °C. IR: 1592 (s), 1530 (s), 1417 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 3.47 (m, 4H, 2×CH_2), 3.76 (m, 4H, 2×CH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 65.25, 105.89, 124.53, 148.41, 166.07, 171.87. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 229 (100), 171 (83), 144 (36).

*4.7.3. 4-Chloro-6-(1-pyrrolidinyl)[1,3]thiazolo[4,5-d]-[1,2,3]triazine (**6c**)*

Yield: 44%. Orange solid; mp: 219 °C. IR: 1560 (s), 1526 (s), 1412 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 2.52 (m, 4H, 2×CH_2), 3.56 (m, 2H, CH_2), 3.80 (m, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 25.12, 50.83, 124.64, 148.15, 166.07, 167.80. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 213 (97), 185 (100), 158 (60).

*4.7.4. 4-Chloro-N-phenyl[1,3]thiazolo[4,5-d][1,2,3]-triazin-6-amine (**6d**)*

Yield: 71%. Orange solid; mp: 208 °C. IR: 1602 (s), 1567 (s), 1500 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 7.22 (m, 1H, CH), 7.47 (m, 2H, 2×CH), 7.78 (m, 2H, 2×CH), 12.03 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 118.70, 119.68, 124.97, 129.38, 138.39, 140.37, 148.85, 166.19. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 235 (100), 200 (52).

4.8. Synthesis of aminothiazolotriazine derivatives

The chlorothiazolotriazines **6(a–d)** (1 mmol) and corresponding amine (10 mL) were refluxed for 6 h. The mixture was cooled at room temperature and poured onto water (80 mL) under stirring. When a precipitated was formed, it was filtered, washed twice with 15 mL of water and twice with 8 mL of diethyl ether, and dried at room temperature overnight. When a precipitated wasn't formed, the aqueous layer was extracted trice with 25 mL of CH_2Cl_2. The organic layers were washed twice with 30 mL of HCl 2 N and once with 80 mL of water, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduce pressure. The products were purified in 2 mL of acetonitrile and filtered while hot to give products **7–10**.

*4.8.1. 4,6-Di(1-pyrrolidinyl)[1,3]thiazolo[4,5-d][1,2,3]triazine (**7**)*

Yield: 55%. Pale yellow solid; mp: 178 °C. IR: 1556 (s), 1457 (s), 1422 (s), 1325 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.97–2.03 (m, 8H, 4×CH_2), 3.32 (m, 4H, 2×CH_2), 3.71 (m, 4H, 2×CH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 24.68, 25.08, 46.91, 49.74, 102.98, 150.90, 164.05, 167.51.

*4.8.2. 6-(4-Morpholinyl)-4-(1-pyrrolidinyl)[1,3]thiazolo-[4,5-d][1,2,3]triazine (**8**)*

Yield: 63%. Pale orange solid; mp: 178 °C (dec). IR: 1536 (s), 1413 (br), 1329 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.86 (m, 2H, CH_2), 1.97 (m, 2H, CH_2), 3.42 (m, 2H, CH_2), 3.51 (m, 2H, CH_2), 3.66 (m, 4H, 2×CH_2), 3.72 (m, 4H, 2×CH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 24.96, 47.37, 48.58, 65.28, 117.77, 161.26, 168.83, 171.76. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 264 (100).

*4.8.3. 4-(4-Morpholinyl)-6-(1-pyrrolidinyl)[1,3]thiazolo-[4,5-d][1,2,3]triazine (**9**)*

Yield: 66%. Pale orange solid; mp: 203 °C. IR: 1543 (br), 1489 (s), 1421 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 1.95–2.03 (m, 4H, 2×CH_2), 3.32 (m, 8H, 4×CH_2), 3.75 (m, 4H, 2×CH_2). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 25.06, 45.30, 49.74, 65.73, 112.61, 147.37, 166.80, 167.32. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 213 (98), 185 (100), 158 (58).

*4.8.4. 4-(4-Morpholinyl)-N-phenyl[1,3]thiazolo[4,5-d]-[1,2,3]triazin-6-amine (**10**)*

Yield: 76%. Pale brown solid; mp: 297 °C. IR: 1535 (s), 1417 (s) cm^{-1}. ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6): δ 3.47 (m, 4H, 2×CH_2), 3.70–3.79 (m, 4H, 2×CH_2), 7.15 (m, 1H, CH), 7.43 (m, 2H, 2×CH), 7.74 (m, 2H, 2×CH). ^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO-d_6): δ 45.35, 65.72, 103.43, 119.19, 123.97, 129.28, 139.21, 153.16, 165.14, 166.60.

Acknowledgements

We thank to the 'Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche' for a PhD grant to D.T. and E.P. We thank also the 'Université du Luxembourg' for financial support to P.S. We are grateful to Ms. Veronique Poddig for recording NMR spectra and Dr. Serge Schneider and Dr. Marc Schuman from Gabriel Lipmann for recording IR and GC–MS analyses.

References and notes

1. Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 1027.
2. Seck, P.; Thomae, D.; Kirsch, G. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 853.
3. Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P.; Kaminski, T. *Synthesis* **2007**, 2153.
4. Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5261.
5. (a) Masquelin, T.; Obrecht, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 153; (b) Zabriskie, T. M.; Mayne, C. L.; Ireland, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7919; (c) Hara, M.; Asano, K.; Kawamoto, I.; Takiguchi, I.; Katsumata, S.; Takahashi, K.; Nakano, H. J. *J. Antibiot.* **1988**, *42*, 1768; (d) Crews, P.; Kakou, Y.; Quinoa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4365; (e) Metzger, J. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley: New York, NY, 1979; p 34; (f) Metzger, J. V. In *Thiazoles and their Benzo Derivatives*; Potts, K. T., Ed.; Pergamon: New York, NY, 1984; Vol. 6.
6. (a) Walek, W.; Pallas, M.; Augustin, M. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 623; (b) Evers, R. *J. Prakt. Chem.* **1985**, *327*, 604; (c) Wobig, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *764*, 125; (d) Gewald, K. *J. Prakt. Chem.* **1967**, *35*, 97; (e) Hartke, K.; Seib, B. *Arch. Pharm.* **1970**, *303*, 625; (f) Gewald, K.; Hain, U. *J. Prakt. Chem.* **1975**, *317*, 329; (g) Lloyd, D.; Millar, R. W. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2675; (h) Gewald, K.; Hain, U.; Hartung, P. *Monatsh. Chem.* **1981**, *112*, 1393; (i) Fuchigami, T.; Yeh, M. Y.; Nonaka, T.; Tien, H. J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3851; (j) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3731; (k) Seybold, G.; Eilingsfeld, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *9*, 1271; (l) Eilingsfeld, H.; Swybold G. DE 2713573, 1978.
7. (a) Timmons, R. J.; Wittenbrook, L. S. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1566; (b) Buckman, J.; Pera, J. D.; Appling, J. W. U.S. Patent 2,881,071, 1959; *Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 20678d; (c) Yokoyama, M.; Kumata, K.; Yamada, N.; Noro, H.; Sudo, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2309; (d) Suyama, T.; Suzuki, N.; Nishimura, M.; Saitoh, Y.; Ohkoshi, H.; Yamaguchi, J. I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 873; (e) Elgemeie, G. H.; Sood, S. A. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 743; (f) Alqaradawi, S. Y.; Elgemeie, G. H. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 805.
8. Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis* **2003**, 735.
9. (a) Gewald, K.; Schaefer, H.; Eckert, K.; Jeschke, T. *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 206; (b) Gruner, M.; Rehwald, M.; Eckert, K.; Gewald, K. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2363; (c) Walczynski, K.; Zuiderveld, O. P.; Timmerman, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 15.
10. (a) Ried, W.; Kuhnt, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *4*, 780; (b) Ried, W.; Broft, G. W.; Bats, J. W. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1547; (c) Ried, W. *Kuhnt Synthesis* **1987**, *10*, 940.
11. Lee, I. Y.; Lee, J. Y.; Lee, H. J. L.; Gong, Y. D. *Synlett* **2005**, 2483.
12. (a) Giorgi, G.; Salvini, L.; Ponticelli, F.; Tedeschi, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1895; (b) Takashi, T.; Yatsuka, T.; Onuma, Y. *J. Pharm. Jpn.* **1943**, *63*, 153; (c) Couture, A.; Grandelaudon, P. *Heterocycles* **1984**, *22*, 1383; (d) Couture, A.; Grandelaudon, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1895; (e) Smith, K.; Anderson, D.; Matthews, I. *Sulfur Lett.* **1995**, *18*, 79.
13. Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2008**, 1600.
14. (a) Baxter, A.; Cooper, A.; Kinchin, E.; Moakes, K.; Unitt, J.; Wallace, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 960; (b) Hunt, F.; Austin, C.; Austin, R.; Bonnert, R.; Cage, P.; Christie, J.; Christie, M.; Dixon, C.; Hill, S.; Jewel, R.; Martin, I.; Robinson, D.; Willis, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2731.
15. Liu, J.; Patch, R. J.; Schubert, C.; Player, M. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10194.
16. Wobig, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 409.
17. Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi, P. G.; Guarneri, M.; Simoni, D.; Marongiu, M. E.; Pani, A.; Tramontano, E.; La Colla, P. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 917.
18. Migawa, M. T.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3840.
19. Quintela, J. M.; Peinador, C.; Veiga, M. C.; Botana, L. M.; Alfonso, A.; Riguera, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 887.
20. (a) Hunt, J. C. A.; Briggs, E.; Clarke, E. D.; Whittingham, W. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5222; (b) Paronikyan, E. G.; Noravyan, A. S.; Akopyan, S. F.; Arsenyan, F. G.; Stepanyan, G. M.; Garibdzhanyan, B. T. *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 293.
21. (a) Guerrera, F.; Sarva, M. C.; Siracusa, M. A.; Caruso, A.; Leone, M. G.; Cutuli, V.; Oliveri, S. *Farmaco* **1991**, *46*, 33; (b) El-Saghier, A. M. M. *Molecules* **2002**, *7*, 756; (c) Blanco, G.; Quintela, J. M.; Peinador, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1051.