



**HAL**  
open science

# Conception, Synthèse et Évaluation Biologique d'Hétéroarylimino-1,3-thiazolidin-4-ones à Activité anti-cancéreuse potentielle

Germain Revelant

► **To cite this version:**

Germain Revelant. Conception, Synthèse et Évaluation Biologique d'Hétéroarylimino-1,3-thiazolidin-4-ones à Activité anti-cancéreuse potentielle. Autre. Université de Lorraine, 2012. Français. NNT : 2012LORR0078 . tel-01749292

**HAL Id: tel-01749292**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01749292>**

Submitted on 29 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## Thèse

Présentée en vue de l'obtention du grade de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : Chimie Moléculaire

Par

Germain REVELANT

Conception, Synthèse et Evaluation Biologique  
d'Hétéroarylimino-1,3-thiazolidin-4-ones  
à Activité anti-cancéreuse potentielle

Soutenue le 21 septembre 2012 devant la commission d'examen

Rapporteurs :

M. LEBORGNE                      Professeur à l'Université Claude Bernard - Lyon  
N. WILLAND                        Maître de Conférences – HDR à l'Université de Lille-2

Membres du jury :

F. FABIS                              Professeur à l'Université de Caen  
J. LEBRETON                        Professeur à l'Université de Nantes  
F. SUZENET                         Maître de Conférences – HDR à l'Université d'Orléans  
S. HESSE                             Maître de Conférences – HDR à l'Université de Lorraine  
(co-directrice de thèse)  
G. KIRSCH                          Professeur à l'Université de Lorraine (Directeur de thèse)



# Remerciements



## Remerciements

---

Le présent travail a été réalisé au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique (LIMBP) de l'Université de Lorraine (ex-Université Paul Verlaine-Metz), sous la direction du professeur Gilbert Kirsch et de Stéphanie Hesse, maître de conférences à l'Université de Lorraine.

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Gilbert Kirsch de m'avoir accueilli au sein de son unité de recherche et pour m'avoir permis de mener à bien ce travail. Je lui suis également reconnaissant pour sa disponibilité, ses conseils et ses qualités pédagogiques et scientifiques. J'exprime également toute ma gratitude à Stéphanie Hesse pour son encadrement, sa bonne humeur et pour la marge de liberté qu'elle m'a laissé dans la conduite de ce travail de recherche, tout en y conservant un regard critique et avisé. J'ai beaucoup appris à leurs côtés et je leur en suis reconnaissant.

Je remercie les membres de ce jury pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce travail, à savoir M. Jacques Lebreton, professeur au laboratoire de Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation (CEISAM) de la Faculté des Sciences et des Techniques de Nantes, M. Frédéric Fabis, professeur au Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie de l'Université de Caen, et M. Franck Suzenet, maître de conférences – HDR à l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'Université d'Orléans. Je remercie également M. Nicolas Willand, maître de conférences – HDR au laboratoire de Biostructures et Découverte du Médicament de la Faculté de Pharmacie de Lille et M. Marc Leborgne, professeur à l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biochimiques de l'Université Claude Bernard de Lyon qui ont accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de cette thèse.

Je souhaite également remercier l'équipe de Biochimie Pharmacologique du laboratoire, dirigée par le professeur Denyse Bagrel, qui a réalisé les tests biologiques, et plus particulièrement Hervé Schohn et Sophie Huber.

Ces travaux n'auraient pu se réaliser sans les techniciennes d'analyse. Je remercie donc Véronique Vaillant, Agnès Crepet et Sandrine Rup pour tous les spectres RMN et IR.

## Remerciements

---

Je remercie le Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour le financement de ces trois ans, ainsi que le CIES de Lorraine et l'Université de Lorraine (ex-Université Paul Verlaine-Metz) pour leurs formations et pour m'avoir permis de dispenser des enseignements au sein de l'université.

Je tiens à remercier tous mes collègues et amis du laboratoire pour leur soutien de tous les instants : Enrico Perspicace (et son interprétation de Julien Doré), Cyril Herbivo, Ismail Abdillahi, Binbin « Momo » Chen, Wafaa Chaouni (et son ami Schnappi), Zhanjie Xu, Sergio Valente, Sandrine Dunand, Clemens Zwergel, Charlène Gadais ainsi que les nombreux stagiaires qui ont participé à la vie du laboratoire.

Je souhaite également remercier mes collègues de l'ICPM, plus particulièrement Jonathan Szymczak, Alexis Bosson, Estelle Sibille ainsi que Gregory Hamm, Nicolas Barthen et tous les footeux du vendredi soir ; Eric Meux, directeur du Département de Chimie et Anne-Marie Rassemusse.

Enfin je souhaite remercier ma mère et Hervé, ma sœur Lucie ainsi que toute ma famille, mes innombrables cousins et cousines lorrains (Sylvie, Bibiche, Doudou, Bud ... et j'en passe) pour leur soutien au cours de ces longues années d'études et sans lesquels je ne serais pas là aujourd'hui. J'associe également à ces remerciements tous mes amis pour les bons moments passés ensemble : Casqus (et sa C<sub>1</sub>) et le DA réunionnais pour les conversations plus égarées les unes que les autres, les footeux de Cuincy et leurs conjointes (Toto, Gus et Elo, Max et Ju, Crouch, Rico ...) pour les retours toujours animés dans le Nord, JuLMR, Yoshi et le vieux Steph pour toutes les soirées billard-bowling-console, David Astorga et Frederic Calenge pour leurs précisions sur les conditions de jeu, l'équipe du CFC, le LOSC qui m'a fait rêver avec ce doublé coupe-championnat, le BowlFactory qui fut ma deuxième maison pendant ces trois ans, Yann Barthès et Omar & Fred pour leur point vue sur l'actualité, Chuck Norris parce qu'il vaut mieux ne pas l'oublier, et enfin Sheldon Cooper pour l'ensemble de son œuvre.

A la mémoire de mon père et de mon grand-père

A tous ceux qui me sont chers



## Abréviations



## Liste des Abréviations

---

Certaines dénominations sont données sous leur forme anglo-saxonne.

<b>abs.</b>	:	<b>absolu</b>
<b>Ac</b>	:	<b>Acétyl</b>
<b>ADN</b>	:	<b>Acide DésoxyriboNucléique</b>
<b>APCI</b>	:	<b>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</b>
<b>ATP</b>	:	<b>Adenosin TriPhosphate</b>
<b>CCM</b>	:	<b>Chromatographie sur Couche Mince</b>
<b>CDC25</b>	:	<b>Cell Division Cycle 25</b>
<b>CdK</b>	:	<b>Cyclin-dependent Kinase</b>
<b>COX</b>	:	<b>CyCloOxygénase</b>
<b>DDQ</b>	:	<b>DichloroDicyanoQuinone</b>
<b>DIBAL</b>	:	<b>DiIsoButylALuminium</b>
<b>DMF</b>	:	<b>N,N-DiMéthylFormamide</b>
<b>DMSO</b>	:	<b>DiMéthylSulfOxyde</b>
<b>éq.</b>	:	<b>équivalent</b>
<b>ERK</b>	:	<b>Extracellular signal-Regulated Kinase</b>
<b>ESI</b>	:	<b>ElectroSpray Ionization</b>
<b>Et</b>	:	<b>Ethyl</b>
<b>FGF</b>	:	<b>Fibroblast Growth Factor</b>
<b>GC-MS</b>	:	<b>Gas Chromatography – Mass Spectrometry</b>
<b>HMBC</b>	:	<b>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</b>
<b>HRMS</b>	:	<b>High Resolution Mass Spectrometry</b>
<b>IBX</b>	:	<b>acide IodoXyBenzoïque</b>
<b>IC<sub>50</sub></b>	:	<b>Inhibitory Concentration at 50%</b>
<b>IR</b>	:	<b>InfraRouge</b>
<b>JNK</b>	:	<b>c-Jun N-terminal Kinase</b>
<b>Me</b>	:	<b>Méthyl</b>
<b>MMP</b>	:	<b>Matrix MétalloProteases</b>
<b>M.O.</b>	:	<b>Micro-Onde</b>
<b>MTT</b>	:	<b>bromure de 3-(4,5-diMéthylThiazol-2-yl)-2,5-diphényl Tetrazolium</b>
<b>NMP</b>	:	<b>N-Méthyl-2-Pyrrolidone</b>
<b>NOESY</b>	:	<b>Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY</b>

## Liste des Abréviations

---

<b>PCC</b>	:	<b>Pyridinium ChloroChromate</b>
<b>PDGF</b>	:	<b>Platelet-Derived Growth Factor</b>
<b>Pf</b>	:	<b>Point de fusion</b>
<b>Ph</b>	:	<b>Phényl</b>
<b>PI3K</b>	:	<b>PhosphoInosilide 3-Kinase</b>
<b>PPAR</b>	:	<b>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</b>
<b>ppm</b>	:	<b>partie par million</b>
<b>RMN</b>	:	<b>Résonance Magnétique Nucléaire</b>
<b>SFC</b>	:	<b>Stern Cell Factor</b>
<b>T. amb</b>	:	<b>Température ambiante</b>
<b>THF</b>	:	<b>TetraHydroFurane</b>
<b>TK</b>	:	<b>Tyrosine Kinase</b>
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	:	<b>Tumour Necrosis Factor <math>\alpha</math></b>
<b>VEGF</b>	:	<b>Vascular Endothelial Growth Factor</b>

# Sommaire



# Sommaire

---

<b>Remerciements.....</b>	<b>iii</b>
<b>Abréviations .....</b>	<b>vi</b>
<b>Sommaire.....</b>	<b>x</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 : Cancer et Cycle Cellulaire .....</b>	<b>6</b>
<b>I. Les cancers .....</b>	<b>8</b>
1. Généralités.....	8
2. Données épidémiologiques.....	11
3. Les facteurs « environnementaux ».....	12
<b>II. Le cycle cellulaire.....</b>	<b>14</b>
1. Généralités.....	15
2. Etapes du cycle cellulaire et points de contrôle.....	17
<b>III. Les différentes approches thérapeutiques.....</b>	<b>20</b>
<b>Conclusion du chapitre .....</b>	<b>30</b>
<b>Chapitre 2 : Activités biologiques des dérivés de thiazolidinone.....</b>	<b>32</b>
<b>I. Activités antimicrobiale, antibactérienne et antifongique.....</b>	<b>34</b>
<b>II. Activité antidiabétique .....</b>	<b>36</b>
<b>III. Activité anti-inflammatoire .....</b>	<b>38</b>
<b>IV. Activité anti-cancéreuse .....</b>	<b>40</b>
<b>Conclusion du chapitre .....</b>	<b>43</b>

<b>Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ .....</b>	<b>44</b>
<b>I. Synthèse des 3-aminothiophènes et sélénophènes .....</b>	<b>48</b>
1. Synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle .....	48
a. Bibliographie .....	48
b. Préparation des perchlorates d'iminium de $\beta$ -chloroacroléine .....	50
c. Synthèse des $\beta$ -chloroacrylonitriles via les oximes des $\beta$ -chloroacroléines.....	52
d. Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle.....	55
2. Synthèse des 3-aminosélénophène-2-carboxylates d'alkyle .....	56
a. Bibliographie .....	57
b. Synthèse des 3-amino-5-arylsélénophène-2-carboxylates d'éthyle.....	58
3. Synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes .....	59
a. Saponification des 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxylates d'alkyle...	59
b. Décarboxylation des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques	61
<b>II. Synthèse des 2-aminothiéno/sélénolo[3,2-<i>d</i>]thiazoles .....</b>	<b>63</b>
1. Bibliographie .....	64
2. Synthèse des 3-isothiocyanatothiophènes/sélénophènes.....	66
3. Synthèse des thiourées monosubstituées.....	68
4. Synthèse des 2-aminothiéno/sélénolo[3,2- <i>d</i> ]thiazoles .....	71
<b>III. Synthèse d'une 4-aryl-1,3-thiazol-2-amine.....</b>	<b>74</b>
1. Bibliographie .....	74
2. Synthèse de la 4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-amine.....	75
<b>IV. Synthèse des 2-aminothiophènes .....</b>	<b>76</b>
1. Bibliographie .....	76
2. Synthèse des acétaldéhydes de départ .....	79
a. Synthèse des dérivés d'acétate de méthyle.....	79
b. Réduction des esters en alcools éthyliques.....	80
c. Oxydation des alcools en acétaldéhydes.....	82

## Sommaire

---

3.	Synthèse des 2-aminothiophènes 3,5-disubstitués .....	84
4.	Synthèse des 2-aminothiophènes.....	86
<b>V.</b>	<b>Essais de synthèse de 2-aminosélénophènes .....</b>	<b>87</b>
	<b>Conclusion du chapitre .....</b>	<b>88</b>

### Chapitre 4 :

#### **Synthèse et Activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones ..... 90**

##### **I. Synthèse et évaluation biologique des 2-thiényl/sélénophénylimino-1,3-thiazolidinones ..... 93**

1. Synthèse des 2-iminothiazolidin-4-ones non substituées ..... 93
  - a. Synthèse des 2-chloro-N-thiényl/sélénophényl acétamides ..... 93
  - b. Synthèse des 2-thiényl/sélénophényl-iminothiazolidinones non substituées ... 95
  - c. Evaluation biologique : détermination d'un composé référence et premières comparaisons ..... 97
2. Fonctionnalisation de la position 5 du composé-référence **137** ..... 99
3. Evaluation biologique des composés **144 - 155** ..... 102

##### **II. Synthèse et évaluation des 2-thiényliminothiazolidinones N-substituées ..... 105**

1. Synthèse des N-(4-méthoxyphényl) thiazolidinones..... 107
  - a. Synthèse des N-(4-méthoxyphényl)-N'-thiényl thiourées..... 107
  - b. Cyclisation des thiourées ..... 108
2. Synthèse des N-aryl thiazolidinones analogues de **137**..... 111
  - a. Synthèse des 2-chloro-N-aryl acétamides ..... 112
  - b. Synthèse des 2-thiényliminothiazolidinones N-substituées..... 113
3. Evaluation biologique et influence de la substitution de l'atome d'azote..... 114

##### **III. Modification de l'hétérocycle ..... 117**

1. Passage au thiénothiazole et sélénolothiazole ..... 117
  - a. 2-Thiéno/sélénolothiazolylimino-1,3-thiazolidinones non substituées ..... 118

## Sommaire

---

b.	Fonctionnalisation de la position 5 .....	120	
2.	Passage au thiazole .....	123	
a.	Synthèse et activités de la 2-thiazolyliminothiazolidinone non substituée ...	123	
b.	Fonctionnalisation de la position 5 .....	124	
	<b>Conclusion du chapitre .....</b>	<b>128</b>	
<b>Chapitre 5 : Synthèse et Activités biologiques des</b>			
<b>Thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-Thiadiazoles..... 130</b>			
<b>I. Synthèse et Activités des N-aryl-N'-thiényl thiourées..... 132</b>			
1.	Evaluation de la première série de thiourées .....	133	
2.	Conception et synthèse d'une série complémentaire de thiourées .....	135	
3.	Evaluation de la série complémentaire et étude structure-activité .....	137	
<b>II. Synthèse de 1,3,4-thiadiazoles d'intérêt biologique..... 139</b>			
1.	Synthèse des thiosemicarbazides <b>204 - 216</b> .....	140	
2.	Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles <b>217 – 229</b> .....	142	
	<b>Conclusion du chapitre .....</b>	<b>145</b>	
	<b>Conclusion générale Et Perspectives .....</b>	<b>146</b>	
	<b>Partie Expérimentale .....</b>	<b>152</b>	
<b>I. Généralités .....</b>			<b>154</b>
<b>II. Synthèse des perchlorates d'iminium des <math>\beta</math>-chloroacroléines .....</b>			<b>155</b>
<b>III. Synthèse des oximes de <math>\beta</math>-chloroacroléine .....</b>			<b>159</b>
<b>IV. Synthèse des <math>\beta</math>-chloroacrylonitriles.....</b>			<b>162</b>
<b>V. Synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle substitués .....</b>			<b>165</b>
<b>VI. Synthèse des 3-aminosélénophène-2-carboxylates d'éthyle substitués .....</b>			<b>169</b>

## Sommaire

---

VII.	Synthèse des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques .....	172
VIII.	Synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes .....	178
IX.	Synthèse des 3-isothiocyanatothiophènes/sélénophènes.....	185
X.	Synthèse des N-thiényl et N-sélénophényl thiourées .....	191
XI.	Essai de synthèse mono-étape de N-thiényl thiourée.....	196
XII.	Synthèse des thiéno/sélénolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-amines .....	197
XIII.	Synthèse de la 4-(4-chlorophényl)thiazol-2-amine 84 .....	202
XIV.	Synthèse des acétates de méthyle.....	203
XV.	Synthèse des alcools éthyliques substitués en position 2 .....	206
XVI.	Synthèse des acétaldéhydes .....	209
XVII.	Synthèse des 2-aminothiophènes 3,5-substitués .....	212
XVIII.	Synthèse de l'acide 2-aminothiophène-3-carboxylique 122.....	221
XIX.	Synthèse du 5-phénylthiophèn-2-amine 123 .....	222
XX.	Synthèse des 2-chloro-N-thiényl/sélénophényl acétamides .....	223
XXI.	Synthèse des thiényl/sélénophénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones .....	229
XXII.	Substitution de la 2-{{5-(4-chlorophényl)-3-thiényl}imino}-1,3-thiazolidin-4-one 137 en position 5 .....	235
XXIII.	Synthèse des N-(4-méthoxyphényl)-N'-thiényl thiourées .....	242
XXIV.	Synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées.....	246
XXV.	Synthèse des 2-chloro-N-aryl acétamides .....	252
XXVI.	Synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées.....	255
XXVII.	Synthèse des 2-chloro-N-thiéno/sélénolothiazolyl acétamide .....	259
XXVIII.	Synthèse des 2-thiéno/sélénolothiazolylimino-1,3-thiazolidin-4-ones ....	261
XXIX.	Substitution de la 2-{{5-(4-chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl}imino}-1,3-thiazolidin-4-one en position 5 .....	263
XXX.	Synthèse du 2-chloro-[4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl] acétamide 191..	267
XXXI.	Synthèse de la 2-{{4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl}imino}-1,3-thiazolidin-4-one 192 .....	268

## Sommaire

---

<b>XXXII.</b>	<b>Fonctionnalisation de la 2-{[4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one en position 5 .....</b>	<b>269</b>
<b>XXXIII.</b>	<b>Synthèse d'une série de thiourées complémentaires .....</b>	<b>272</b>
<b>XXXIV.</b>	<b>Synthèse des thiényl-thiosemicarbazides .....</b>	<b>276</b>
<b>XXXV.</b>	<b>Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles-2,5-disubstitués .....</b>	<b>283</b>
<b>XXXVI.</b>	<b>Protocoles d'évaluation biologique des dérivés de thiazolidinone .....</b>	<b>291</b>
<b>Références .....</b>		<b>294</b>
<b>Publications .....</b>		<b>310</b>

# Introduction



## Introduction

---

Depuis sa création, notre laboratoire s'intéresse à la synthèse et la réactivité des hétérocycles en série soufrée, sélénée et azotée. Il a ainsi mis au point un certain nombre de méthodes de synthèse et de voies d'accès à des systèmes hétérocycliques polyfonctionnalisés,<sup>1,2,3</sup> en particulier en série thiophénique et thiazolique, permettant d'obtenir ensuite des systèmes condensés bihétérocycliques de type thiénoypyridine, thiénothiophène, thiénoypyrimidinone ou encore thiazolotriazine ....<sup>4,5,6,7,8</sup>

Par ailleurs, la chimie médicinale a très souvent recours au remplacement isostérique pour le développement de nouveaux composés biologiquement actifs. En effet, les isostères étant des groupements ou des substituants de tailles ou de volumes variables, mais aux propriétés physico-chimiques proches, le remplacement peut aboutir à des molécules présentant des activités biologiques équivalentes mais significativement différentes au niveau de la stabilité, de la toxicité ou des paramètres pharmacocinétiques. Dans ce contexte, le thiophène est depuis longtemps connu et utilisé en lieu et place du benzène pour la synthèse de composés biologiquement actifs.<sup>9</sup> Ainsi notre laboratoire a pu utiliser son expérience dans la synthèse en série hétérocyclique pour accéder à de nombreux types d'analogues de molécules actives (Figure 1).

Plusieurs études ont été menées sur la synthèse d'analogues de pyridocarbazoles ou d'indolocarbazoles comportant un noyau hétérocyclique.<sup>10,11,12,13,14,15</sup> Evelyne Migianu s'est elle intéressée à la synthèse d'analogues de paullones en série thiophénique et leur évaluation

---

<sup>1</sup> G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557-1564.

<sup>2</sup> G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Synlett* **2003**, 855-857.

<sup>3</sup> E. Migianu, G. Kirsch *Synthesis* **2002**, 1096-1100.

<sup>4</sup> M. Aadil, G. Kirsch *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *82*, 91-97.

<sup>5</sup> G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Synthesis* **2003**, 735-741.

<sup>6</sup> I. Abdillahi, G. Kirsch *Synthesis* **2010**, *9*, 1428-1430.

<sup>7</sup> S. Hesse, E. Perspicace, G. Kirsch *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5261-5264.

<sup>8</sup> D. Thomae, E. Perspicace, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9309-9314.

<sup>9</sup> L. Bory *Thérapie* **1958**, *13*, 517-526

<sup>10</sup> I. C. F. R. Ferreira, M. - J. R. P. Queiroz, G. Kirsch. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7943-7949.

<sup>11</sup> I. C. F. R. Ferreira, M. - J. R. P. Queiroz, G. Kirsch. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3737-3743.

<sup>12</sup> D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch. *J. Chem. Research (S)* **1995**, 448-449.

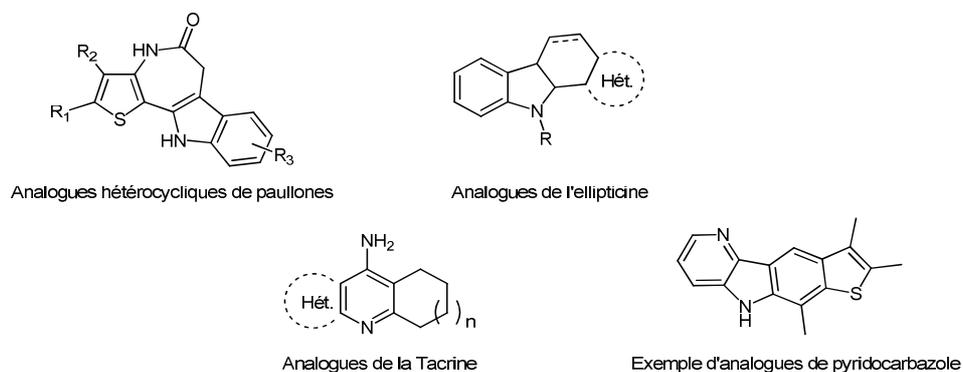
<sup>13</sup> D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch. *Heterocycles* **1996**, *43*, 367-379.

<sup>14</sup> S. Ostrovidov, P. Franck, D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch, F. Belleville, P. Nabet, B. Dousset. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1762-1769.

<sup>15</sup> N. Jarkas, D. Joseph, H. Royer, G. Kirsch. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *136*, 353-356.

## Introduction

sur cellules de cancer du sein MCF-7 a donné des résultats prometteurs.<sup>16</sup> David Thomae et Pierre Seck ont, quant à eux, réalisé la synthèse de nombreux analogues de la Tacrine (traitement de la maladie d'Alzheimer) en remplaçant le noyau benzénique par des motifs thiophénique, sélénophénique ou encore thiazolique.<sup>8,17,18,19</sup>



**Figure 1** Exemples de molécules synthétisées au laboratoire

Depuis quelques années, avec le développement et la globalisation des pathologies cancéreuses, le nombre de publications concernant la synthèse et l'évaluation biologique de molécules à activité potentielle contre les lignées de cellules tumorales, a considérablement augmenté. La multiplicité des cibles définies comme pouvant être utilisées dans le ralentissement voire le traitement de la maladie a pour conséquence une diversité accrue des traitements et des structures étudiées. Parmi toutes celles-ci, les iminothiazolidinones, abordées par l'équipe de Dayam comme antagonistes de l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$ <sup>20</sup> puis reprises par l'équipe de Zhou<sup>21</sup>, nous ont plus particulièrement intéressés. Ces molécules étant principalement décrites avec des substitutions en série benzénique, nous avons repris l'idée de bioisostérie décrite ci-dessus afin de développer plusieurs séries de 2-imino-1,3-thiazolidin-4-ones différemment substituées mais comportant toujours un groupement de type hétérocyclique au niveau de la fonction imine (Groupement B Figure 2).

<sup>16</sup> L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 757-763.

<sup>17</sup> D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck. *Synthesis* **2007**, 1027-1032.

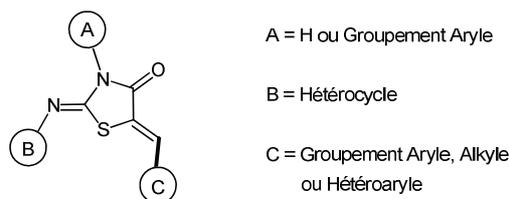
<sup>18</sup> D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck. *Synthesis* **2008**, 1600-1606.

<sup>19</sup> P. Seck, D. Thomae, G. Kirsch *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 853-856.

<sup>20</sup> R. Dayam, F. Aiello, J. Deng, Y. Wu, A. Garofalo, X. Chen, N. Neamati *J. Med. Chem* **2006**, *49*, 4526-4534.

<sup>21</sup> H. Zhou, S. Wu, S. Zhai, A. Liu, Y. Sun, R. Li, Y. Zhang, S. Ekins, P. Swaan, B. Fang, B. Zhang, B. Yan *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1242-1251.

# Introduction



**Figure 2** Structure générale des iminothiazolidinones étudiées

Du fait de leur proximité structurale avec la famille des glitazones, et plus généralement avec les thiazolidinediones, qui ont été décrites comme particulièrement actives contre les pathologies du colon,<sup>22, 23, 24</sup> et en lien avec l'équipe de biochimie du laboratoire, nous avons prioritairement testé les molécules synthétisées sur une lignée de cellules d'adénocarcinome colique humain (HT29). Ce sont les résultats obtenus sur cette lignée qui ont guidé les différentes modulations réalisées autour du squelette thiazolidinone. Par la suite, les composés ont également été testés sur d'autres lignées afin d'étendre les résultats obtenus.

Nous dresserons au début de ce manuscrit un état des lieux à propos du cancer en précisant ses différentes formes, son incidence sur la santé mondiale, ses origines possibles et les traitements disponibles, ainsi que ses mécanismes biologiques, qui seront approfondis par la suite par l'explication du fonctionnement du cycle cellulaire, qui est la clé de voûte du développement d'un cancer. Le second chapitre sera consacré aux activités biologiques des thiazolidinones et de leurs dérivés afin de replacer cette structure dans la recherche actuelle en chimie médicinale. Les chapitres suivants aborderont la synthèse des hétérocycles de départ puis celle des composés ciblés ainsi que leur évaluation biologique afin de mettre en avant la démarche qui a été la nôtre. Enfin, le dernier chapitre abordera la synthèse et l'activité potentielle d'autres dérivés, les 1,3,4-thiadiazoles notamment, qui possèdent une structure globale proche de celle des thiazolidinones et qui ont été obtenus à partir d'intermédiaires communs.

<sup>22</sup> L. Dubuquoy, C. Rousseaux, X. Thuru, L. Peyrin-Biroulet, O. Romano, P. Chavatte, M. Chamailard, P. Desreumaux *Gut* **2006**, *55*, 1341-1349.

<sup>23</sup> M. Katoh, S. Feldhaus, T. Schnitzer, S. Bauer, U. Schumacher *Cancer Lett.* **2004**, *210*, 7-15.

<sup>24</sup> Y. Tetsuya, O. Tetsuo, N. Itasu, T. Itsuro, F. Sachio, F. Takashi, N. Gen-Ichi, S. Koichi, Y. Shuangqin, M. Koichi *Int. J. Oncology* **2004**, *25*, 631-639.



Chapitre 1 :  
Cancer et Cycle Cellulaire



Connu depuis l'Antiquité, étudié par Hippocrate qui lui a donné son nom (du grec « *karkinos* »), le cancer a très longtemps été une maladie incurable. Les progrès de la médecine font qu'aujourd'hui, de nombreux cas de cancer peuvent être guéris.<sup>25</sup> Désormais, « Cancer » est un terme général qui désigne une maladie causée par la prolifération des cellules, ayant des répercussions pour l'ensemble de l'organisme, suivant des mécanismes biologiques définis qui seront abordés dans ce chapitre.

## I. Les cancers

### 1. Généralités

Le cancer est le résultat de l'accumulation de mutations qui confèrent à la population de cellules cancéreuses un potentiel prolifératif. La formation d'une tumeur comporte trois étapes :

- L'initiation : une cellule normale acquiert une première mutation conférant à la cellule transformée un potentiel prolifératif irréversible.
- La promotion, étape au cours de laquelle les cellules se divisent de manière incontrôlée formant des foyers pré-cancéreux ou microtumeurs.
- La progression : étape qui conduit à la formation de tumeurs.

L'origine de la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse peut être due à l'existence d'une prédisposition génétique ou à une exposition à un facteur exogène (Figure 3). On considère actuellement que le premier événement mutationnel a lieu au niveau de cellule souche adulte. Ces cellules subissent une division asymétrique capable de régénérer le stock de cellules souches et produisent également des cellules appelées progéniteurs donnant naissance aux différents types de cellules des épithélia.

---

<sup>25</sup> Institut National du Cancer (<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/generalites>) Avril 2012.

# Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse

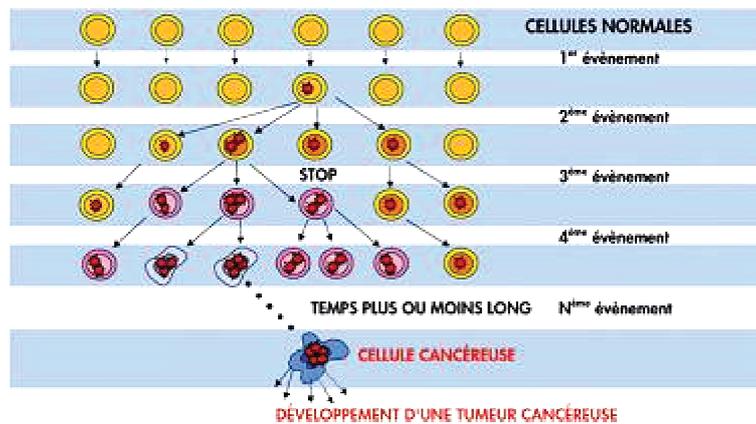


Figure 3 Représentation schématique de l'apparition d'une cellule cancéreuse<sup>25</sup>

Au cours de la progression tumorale, la prolifération des cellules donne naissance à une tumeur qualifiée de bénigne ou adénome. L'adénome est localisé mais peut se transformer en tumeur maligne si elle tend à envahir les tissus voisins.<sup>26</sup> Ces cellules invasives constituent les carcinomes. Dans le cas des épithélia, les tumeurs malignes sont des adénocarcinomes (90% des cas), s'il s'agit de cancers du sang, on distingue les leucémies et les lymphomes (cellules immunitaires) et dans le cas du tissu conjonctif, on parlera de sarcome.

Les cellules cancéreuses possèdent plusieurs caractéristiques qui leur sont propres et qui permettent à la maladie de se développer. En effet, la prolifération de ces cellules est marquée par l'absence de réponse aux signaux de leur environnement cellulaire, permettant la régulation du nombre de cellules, notamment par le déclenchement du mécanisme d'apoptose (mort cellulaire), qui est alors inhibé.<sup>27</sup> In situ, le développement initial des tumeurs de petite taille est favorisé par l'absence d'inhibition de contact permettant un développement initial dans l'environnement tissulaire voisin formant des microtumeurs. Au cours de cette première phase, la prolifération accélérée des cellules tumorales est accentuée par leur indépendance vis-à-vis des stimulations par des facteurs extracellulaires, habituellement nécessaires au déclenchement de la division cellulaire.<sup>28,29,30</sup> Ces dysfonctionnements sont globalement

<sup>26</sup> G. M. Cooper « La cellule : une approche moléculaire » 1999. Edition De Boeck.

<sup>27</sup> D. O. Morgan « Le cycle cellulaire » 2010. Edition De Boeck.

<sup>28</sup> R. A. Weinberg « The Biology of Cancer » 2007. Edition Garland Science

<sup>29</sup> M. Andreeff, D. W. Goodrich, A. B. Pardee « Cancer Medicine 5th Edition » 2000. Edition BC Decker

<sup>30</sup> D. Hanahan, R.A. Weinberg *Cell* 2000, 1, 57-70

## Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

associés à une perte de contrôle du cycle cellulaire, dont nous verrons plus loin le déroulement normal.

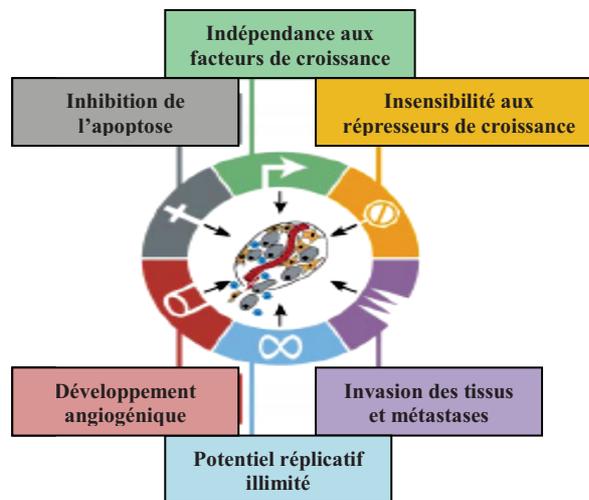


Figure 4 Caractéristiques des cellules tumorales<sup>30</sup>

La formation des tumeurs est également associée à deux étapes clés, l'angiogenèse et le processus métastatique.

L'angiogenèse tumorale est caractérisée par la formation de vaisseaux sanguins et lymphatiques permettant le développement de la tumeur. Lors de l'angiogenèse, les cellules tumorales vont sécréter différents facteurs de croissance comme le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), qui vont stimuler les cellules endothéliales provoquant ainsi le développement d'un nouveau réseau de vaisseaux associés à la tumeur et lui permettant ainsi de recevoir l'oxygène et les nutriments nécessaires à sa survie.<sup>31,32,33,34</sup> Les métastases sont des cellules isolées ou un amas de quelques cellules qui acquièrent des propriétés invasives (Figure 5). Ces cellules se séparent de la tumeur primaire de manière isolée ou groupée (Etapes 1 à 3) puis se déplacent dans l'organisme via les réseaux sanguin et lymphatique (Etapes 4 à 6) pour venir s'implanter dans d'autres organes et ainsi initier le développement d'une tumeur secondaire appelée métastase (Etapes 7 à 9), au fonctionnement similaire à la tumeur primaire (recours à l'angiogenèse par exemple ; Etape 9).<sup>35, 36, 37</sup> Ce sont ces métastases qui sont dans la grande majorité des cas à l'origine de la mort du patient.

<sup>31</sup> A. Ravaud *Progrès en Urologie* **2007**, 17, 144-147.

<sup>32</sup> G. Algire, H. Chalkley, F. Legallais, H. Park. *J. Nat. Cancer Inst.* **1945**, 25, 37-38.

<sup>33</sup> J. Robert. "L'angiogenèse." **2009**. Edition conjointe : AMGEN Oncologie et John Libbey Eurotext.

<sup>34</sup> J. Folkman. *J. Nat. Cancer Inst.* **1990**, 82, 4-6.

<sup>35</sup> T. R. Geiger, D. S. Peeper *Biochimica et Biophysica Acta* **2009**, 1796, 293-308.

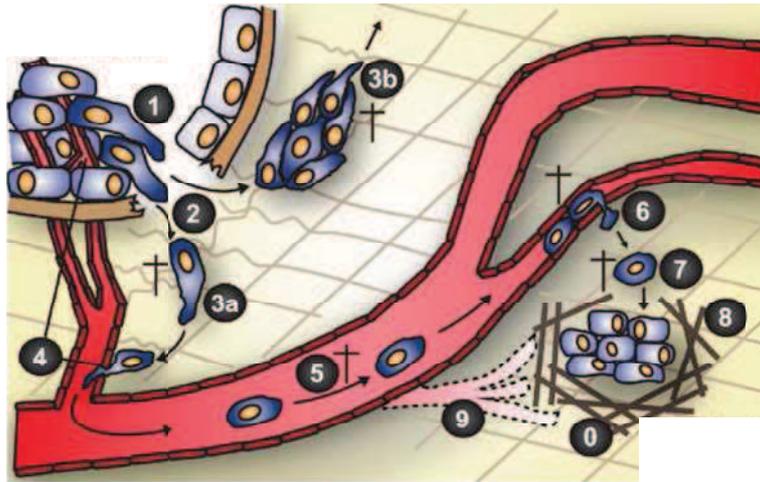


Figure 5 Mécanisme de formation des métastases<sup>35</sup>

## 2. Données épidémiologiques

Le cancer fait actuellement partie des trois principales causes de décès au monde, avec les maladies cardiovasculaires et les maladies infectieuses, et représentait en 2008 13% de la mortalité mondiale (7,6 millions de victimes). Parmi tous les types de cancers, les plus fréquents sont les cancers du colon, du sein, du poumon, de la prostate et de l'estomac. Ils sont donc logiquement ceux qui font le plus de victimes (Figure 6) même si le plus meurtrier par rapport à son incidence reste le cancer du poumon (1,37 million de victimes en 2008).<sup>38</sup>,<sup>39</sup> De plus, les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé révèlent que le nombre de décès liés au cancer devrait atteindre les 13 millions à l'horizon 2030.

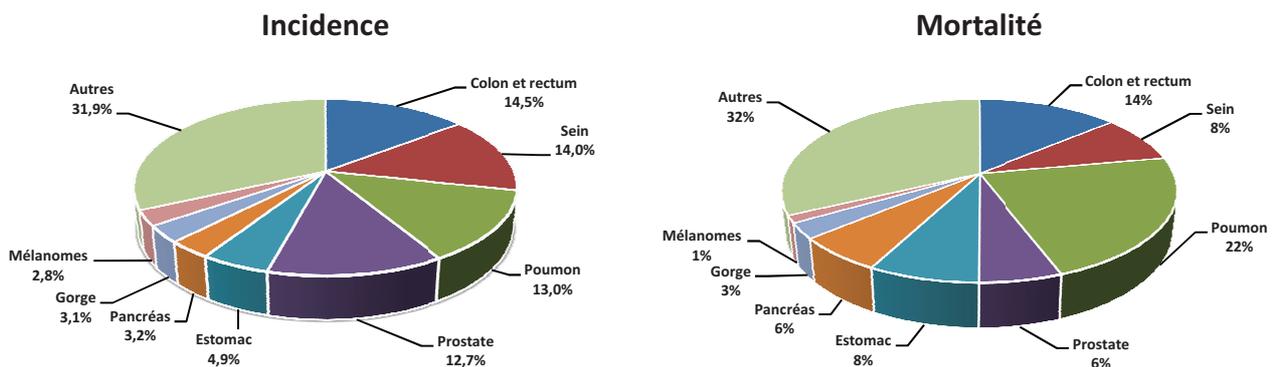


Figure 6 Incidence et mortalité des principaux types de cancer (Europe 2008)<sup>39</sup>

<sup>36</sup> G. F. Weber *Cancer Lett.* **2008**, *270*, 181-190.

<sup>37</sup> M. Yilmaz, G. Christofori, F. Lehembre *Trends in Molecular Medicine* **2007**, *12*, 535-542.

<sup>38</sup> OMS *Cancer Aide-mémoire n°297* (<http://www.who.int/medicantre/factsheets/fs297>) Février **2012**.

<sup>39</sup> J. Ferlay, D. M. Parkin, E. Steliarova-Foucher *Eur. J. of Cancer* **2010**, *46*, 765-781.

# Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

---

Des indicateurs similaires ont été décrits par l'Institut de Veille Sanitaire en France en 2011 avec le diagnostic de 365500 nouveaux cas (207000 hommes et 158500 femmes) pour 147500 décès (84500 hommes et 63000 femmes).<sup>40</sup> Là encore, les cancers du poumon, le cancer du colon chez l'homme et du sein chez la femme sont les plus fréquents et les plus meurtriers (en particulier les cancers du poumon avec un taux de morbidité de 75%). La situation est d'autant plus préoccupante que l'incidence de la majorité des types de cancer, notamment ceux cités ci-dessus, continue d'augmenter.

Afin de diminuer le nombre de cas et la mortalité, la réduction des risques « environnementaux » (ou exogènes) et le développement de l'arsenal thérapeutique disponible sont les deux pistes à exploiter.

### **3. Les facteurs « environnementaux »**

Outre la prédisposition héréditaire que l'on retrouve dans certains cas de cancer (5% des cas de cancer colorectal par exemple),<sup>41</sup> il existe de nombreux facteurs exogènes liés à l'environnement, aux modes de vie ou encore à d'autres pathologies, qui augmentent le risque pour un individu de développer un cancer. Ce sont ces risques que nous allons détailler ici.

Le facteur de risque le plus notoire est lié à la consommation de tabac. En effet, 22% de la mortalité mondiale liée au cancer peut être imputée au tabagisme, notamment en ce qui concerne le cancer du poumon (71% des décès).<sup>38</sup> Ce lien est essentiellement dû aux nombreux composés toxiques libérés (goudrons, nitrosamines ...) qui seront absorbés non seulement par le consommateur mais aussi par son entourage (tabagisme passif) et qui une fois métabolisés par l'organisme sont susceptibles d'induire des lésions de l'ADN à l'origine de pathologies cancéreuses.<sup>42, 43, 44, 45</sup>

Un autre élément assez similaire est la consommation d'alcool. En effet, l'éthanol est classé parmi les cancérigènes de groupe 1 et augmente donc le risque de développer un cancer, proportionnellement à la dose ingérée. Ainsi, plus de 9000 cancers ont été identifiés

---

<sup>40</sup> Institut de Veille Sanitaire. *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011*. (<http://www.invs.sante.fr>) Mars 2012.

<sup>41</sup> J. Lamoril, J.-C. Deybach, P. Bouizegarène *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2006, 21, 211-222.

<sup>42</sup> La Ligue contre le Cancer 2011 ([http://www.ligue-cancer.net/article/339\\_tabac-et-cancer](http://www.ligue-cancer.net/article/339_tabac-et-cancer)) Mars 2012.

<sup>43</sup> M. D. Gammon, S. M. Eng, S. L. Teitelbaum, J. A. Britton, G. C. Kabat, M. Hatch, A. B. Paykin, A. I. Neugut, R. M. Santella *Environmental Research* 2004, 96, 176-185.

<sup>44</sup> R. Nilsson *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2011, 60, 268-280.

<sup>45</sup> T. J. Partanen, H. U. Vainio, I. A. Ojajärvi, T. P. Kauppinen *Cancer Lett.* 1997, 116, 27-32.

## Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

---

en 2006 comme directement liés à la consommation d'alcool, principalement des cancers des voies aérodigestives (bouche, foie, œsophage, estomac) mais aussi d'autres types comme le cancer du sein.<sup>45, 46</sup> Il a également été montré que ce facteur de risque pouvait être associé à la consommation de tabac : en effet la combinaison tabac-alcool entraîne une augmentation significative du risque de développer une pathologie cancéreuse.<sup>47</sup>

Le dernier facteur de risque dû au mode de vie concerne l'obésité et les éléments qui lui sont liés (sédentarité et faible consommation de fruits et légumes). Le surpoids serait en effet responsable de près de 4% des cancers, ce taux atteignant 20% pour les cancers du sein et même 40 à 50% pour les cancers du rein ou de l'endomètre.<sup>48</sup> Outre la détection tardive des cancers qui entraîne une surmortalité chez les personnes en surpoids, le principal lien entre alimentation et cancer vient du fait que la surconsommation de certains aliments (viande rouge, sucres ...) ou au contraire la consommation en quantité trop faible d'autres aliments (fruits et légumes notamment), entraîne un dérèglement hormonal (insuline par exemple) qui favorise le développement des tumeurs, ce qui explique le lien important entre obésité et cancer du sein (cancer œstrogène-dépendant).<sup>49, 50</sup>

D'autres facteurs de risque sont quant à eux liés à l'environnement au sens premier du terme. D'une part, bien que leur impact réel reste difficile à évaluer, les polluants sont suspectés d'avoir un rôle important dans un grand nombre de cancers, notamment dans les cas de cancer du poumon.<sup>51</sup> Si certains de ces polluants potentiellement cancérigènes sont restreints à un usage professionnel (amiante, formaldéhyde, iode 131 ...), d'autres sont beaucoup plus communs et présentent donc un risque plus important (poussières, pesticides ...).<sup>52</sup> D'autre part, l'organisme est chaque jour exposé à un certain nombre de rayonnements susceptibles d'accroître considérablement les risques de cancer. Si la situation pour certains types de rayonnement n'est pas clairement établie (téléphone portable ...), d'autres ont clairement été définis comme nocifs du fait de leur capacité à induire des lésions dans les brins d'ADN. Les plus connus sont les rayonnements issus des catastrophes nucléaires

---

<sup>46</sup> Institut National du Cancer *Fiche Repère Alcool et Cancer* (<http://www.e-cancer.fr/prevention/facteurs-de-risque-et-de-protection/alcool>) Avril 2012.

<sup>47</sup> A. J. Tuyns *Pathol. Biol.* **2001**, 49, 759-763.

<sup>48</sup> J.-L. Schlienger, F. Luca, S. Vinzio, A. Pradignac *La Revue de Médecine Interne* **2009**, 30, 776-782.

<sup>49</sup> M. Krempf *Médecine des Maladies Métaboliques* **2011**, 1, 19-22.

<sup>50</sup> World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer, a Global Perspective* Washington D. C. AICR, **2007**.

<sup>51</sup> S. Wang, Y. Zhao *Encyclopedia of Environmental Health* **2011**, 26-38.

<sup>52</sup> J. Agopian, J.-M. Navarro, A.-C. Gac, Y. Lécluse, M. Briand, P. Grenot, P. Gauduchon, P. Ruminy, P. Lebailly, B. Nadel, S. Roulland *J. of Experimental Medicine* **2009**, 206, 1473-1484.

# Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

---

(Hiroshima, Tchernobyl ou Fukushima plus récemment), ceux absorbés lors des radiographies médicales (si l'utilisation est répétée) mais surtout le rayonnement UV solaire, principale cause des cancers de la peau.<sup>53, 54, 55</sup>

Enfin, il existe un certain nombre de virus dits tumorigènes du fait de leur propension à induire des cancers.<sup>26</sup> L'hépatite B tout d'abord, de par sa capacité à synthétiser ses propres protéines et à induire des altérations génétiques, peut déréguler les mécanismes de prolifération des cellules du foie.<sup>56, 57</sup> Le virus simien 40 (SV40), de même que certains types d'adénovirus, facilite lui le développement des cancers principalement par sa capacité à inactiver le gène *P53* qui est un gène responsable de la régulation de la mitose.<sup>58</sup> Les papillomavirus sont particulièrement connus pour leur implication dans les cancers du col de l'utérus, mais il a également été montré qu'ils avaient un lien avec d'autres types de cancer (sein, cerveau ...).<sup>59, 60, 61</sup> Enfin, le virus de l'Herpès ainsi que la famille des rétrovirus peuvent également être à l'origine de lymphomes ou de leucémies.<sup>26</sup>

## II. Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire<sup>62</sup> est un processus biologique qui permet à une cellule de préparer sa division. Afin d'assurer le bon déroulement de cette préparation, plusieurs protéines sous forme de complexes servent de points de contrôle avant le déclenchement de l'étape suivante. Le dérèglement de ces points de contrôle est caractéristique du cancer, et fait donc du cycle cellulaire une cible thérapeutique de choix, comme nous l'avons vu auparavant. Nous allons donc dans cette partie détailler le fonctionnement du cycle cellulaire afin de mettre en évidence les différents aspects thérapeutiques potentiels.

---

<sup>53</sup> F. R. de Gruijl *Eur. J. of Cancer* **1999**, 35, 2003-2009.

<sup>54</sup> B. Dutrillaux *Cancer / Radiother.* **1998**, 2, 541-548.

<sup>55</sup> M. Schlumberger, S. Chevillard, K. Ory, C. Dupuy, B. LeGuen, F. de Vathaire *Cancer / Radiother.* **2011**, 15, 394-399.

<sup>56</sup> C. Brechot, D. Kremsdorf, P. Soussan, P. Pineau, A. Dejean, P. Paterlini-Brechot, P. Tiollais *Pathologie Biologie* **2010**, 58, 278-287.

<sup>57</sup> J. F. Perz, G. L. Armstrong, L. A. Farrington, Y. J. F. Hutin, B. P. Bell *J. of Hepatology* **2006**, 45, 529-538.

<sup>58</sup> J. M. Pipas *Virology* **2009**, 384, 294-303.

<sup>59</sup> M. Schiffman, P. E. Castle, J. Jeronimo, A. C. Rodriguez, S. Wacholder *The Lancet* **2007**, 370, 890-907.

<sup>60</sup> E.-M. de Villiers *Biomedicine & Pharmacotherapie* **1989**, 43, 31-36.

<sup>61</sup> R. Sakr, R. Rouzier, C. Salem, M. Antoine, J. Chopier, E. Daraï, S. Uzan *Eur. J. of Surgical Oncology* **2008**, 34, 1304-1308.

<sup>62</sup> Cette partie a essentiellement été construite à partir d'un ouvrage déjà cité en référence 27 : D. O. Morgan « Le cycle cellulaire » **2010**. Edition De Boeck.

# Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

## 1. Généralités

La division cellulaire est un mécanisme fondamental dans le développement de toute forme de vie car chaque cellule est issue de la division d'une cellule oeuf et ainsi tout organisme provient d'une seule et unique cellule.

La très grande majorité des cellules de l'organisme sont dans un état quiescent (appelé phase G<sub>0</sub>). Le renouvellement des épithélia, la reconstruction tissulaire à la suite d'une blessure conduit une partie des cellules à déclencher une série d'événements biologiques aboutissant à leur multiplication. C'est ce processus biochimique qui est appelé cycle cellulaire (Figure 7).

Ce cycle, d'une durée moyenne de 24h, peut être divisé en deux grandes phases :

- Une phase de croissance (interphase) au cours de laquelle la cellule va préparer sa division.
- Une phase de séparation (mitose) qui donnera naissance à deux cellules filles.

Au cours de l'interphase, la cellule va tout d'abord intégrer les différents signaux extérieurs (mitogènes par exemple) et effectuer sa croissance (phase G<sub>1</sub>, environ 11h) afin de préparer au mieux la phase S (environ 8h) pendant laquelle les chromosomes vont être dupliqués, doublant ainsi la quantité d'ADN présent, et qui constitue l'étape clé de l'interphase. La dernière phase (phase G<sub>2</sub>, environ 4h) permet d'effectuer d'éventuelles corrections sur l'ADN synthétisé et de préparer la cellule avant l'entrée en mitose (phase M, environ 1h).<sup>63</sup>

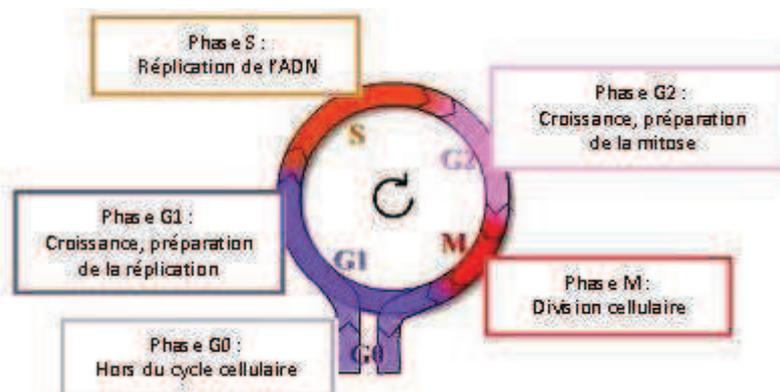


Figure 7 Représentation du cycle cellulaire et de ses différentes phases<sup>63</sup>

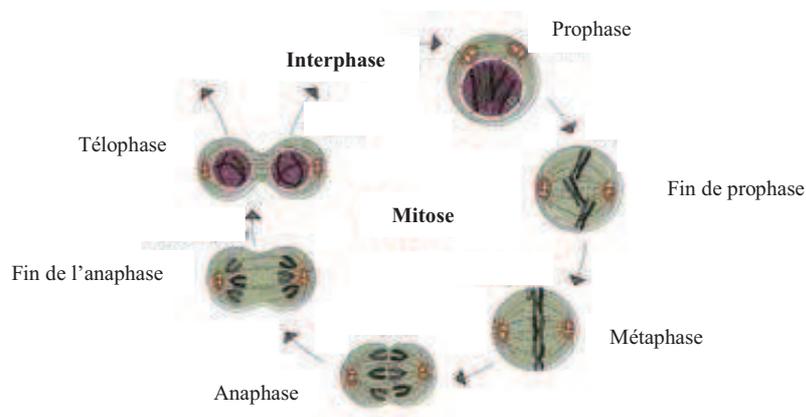
<sup>63</sup> M.-C. Lebart, J. Mariani *La Régulation du cycle cellulaire* Université P. et M. Curie (<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/index/htm>) Mars 2012.

# Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

C'est au cours de cette mitose (phase M) que l'ADN répliqué va être réparti de façon rigoureusement équitable entre les deux futures cellules filles. Ce processus se déroule en cinq étapes (Figure 8)<sup>64</sup> :

- La prophase qui correspond au début de la condensation des chromosomes, de la séparation des centrosomes et de l'assemblage du fuseau mitotique.
- La prométaphase, lorsque les chromatides migrent et se fixent au fuseau, et que l'enveloppe nucléaire se disloque.
- La métaphase qui marque l'attachement définitif des chromatides au fuseau.
- L'anaphase au cours de laquelle les chromosomes migrent vers les pôles du fuseau pendant que ceux-ci s'éloignent l'un de l'autre entraînant ainsi la ségrégation des chromatides.
- La télophase est marquée par la désagrégation du fuseau, la reformation de l'enveloppe nucléaire et l'apparition d'un anneau contractile.

Ces cinq étapes aboutissent à la formation de deux nouvelles cellules par cytokinèse, c'est-à-dire la contraction complète de l'anneau contractile jusqu'à formation d'un sillon de clivage qui permettra la séparation. Ces deux cellules peuvent alors redémarrer un nouveau cycle (phase G1) ou passer en quiescence (phase G0).



**Figure 8** Représentation des différentes étapes de la mitose <sup>64</sup>

Bien que la mitose puisse constituer une cible thérapeutique, comme nous allons le voir par la suite, elle n'est pas particulièrement affectée par les modifications liées au cancer. En effet, les différentes caractéristiques des cellules tumorales que nous avons décrites,

<sup>64</sup> A. W. Murray, T. Hunt « The Cell Cycle : An Introduction » 1993 Edition Freeman.

# Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

comme la capacité proliférative accrue et l'inhibition des mécanismes apoptotiques, sont principalement dues à des dérégulations du cycle cellulaire au niveau de l'interphase, et plus précisément au niveau de ses différents points de contrôle.

## 2. Etapas du cycle cellulaire et points de contrôle

Le cycle cellulaire, et plus précisément l'interphase, est donc la succession de quatre phases dont l'enchaînement est conditionné par de nombreux systèmes de régulations liés essentiellement à l'activité d'une famille de protéines, les cyclines dépendantes des kinases (ou Cdk), auxquelles s'ajoutent plusieurs points de contrôle (« checkpoints ») qui permettent de stopper le processus de prolifération en cas d'anomalie. Nous allons donc voir ici le fonctionnement de chacune de ces phases et des points de contrôle. <sup>65,66</sup>

La progression au niveau des points de contrôle du cycle cellulaire est assurée pour partie par une famille de phosphatases, les CDC25 (*Cell Division Cycle 25*). Ces phosphatases appartiennent à la famille des phosphatases à double spécificité. Il existe trois isoformes de CDC25 codées par trois gènes distincts, appelées CDC25A, B et C. Ces protéines sont capables de déphosphoryler les résidus pThr et pTyr des Cdk lorsqu'elles forment des complexes avec les cyclines. Elles jouent ainsi un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire en activant les complexes Cdk/cycline.

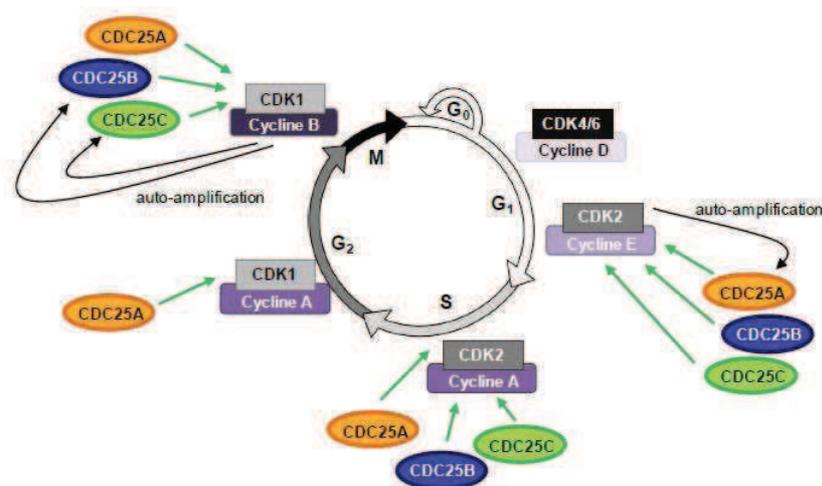


Figure 9 Contrôle du cycle cellulaire par les différents CDC25 et Cdk <sup>66</sup>

<sup>65</sup> T. D. Pollard, W. C. Earnshaw « Biologie Cellulaire » 2004, Edition Elsevier.

<sup>66</sup> E. Viry Thèse Université de Metz 2010

# Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

---

## a) La phase G0 et l'entrée en phase G1

La phase G0 caractérise la période au cours de laquelle les cellules se trouvent dans un état quiescent, c'est-à-dire qu'elles ne se multiplient pas mais exercent leurs activités, comme par exemple la synthèse de protéines. C'est également lors de cette phase qu'a lieu la dégradation de tous les éléments qui sont intervenus lors du cycle précédent (cyclines, Cdk ...). Comme il a été dit précédemment, la plupart des cellules se trouve dans cette phase G0, et ne la quitte qu'en cas de nécessité et si les éléments extérieurs le permettent. En effet, un déficit en facteurs de croissance ou des signaux extérieurs défavorables maintiendront la cellule en phase G0. A l'inverse, la présence de stimuli mitogènes en quantité suffisante permet l'entrée dans le cycle cellulaire.

Cette transition G0/G1 est considérée comme achevée lorsque la cellule franchit un point dit de restriction qui marque l'autonomie de la cellule vis-à-vis des stimuli mitogènes.

## b) La phase G1, la transition et le point de contrôle G1/S

La phase G1 constitue une phase de maturation, au cours de laquelle la cellule prépare la réplication de l'ADN qui interviendra en phase S. Les phosphatases CDC25A jouent à ce niveau un rôle primordial puisqu'elles permettent, via la déphosphorylation des complexes Cdk/cycline, la suppression du « frein pRb » et ainsi la progression en phase S.<sup>67</sup> Il est à noter que ce « frein pRb » est inhibé dans les cellules tumorales, ce qui facilite leur prolifération, même en l'absence de stimuli mitogènes.

Le passage en phase S constituant un point de non-retour dans le déroulement du cycle cellulaire, il est soumis à un point de contrôle qui permet d'éviter la multiplication de cellules altérées (qui déclenchent alors un mécanisme apoptotique ou retournent en phase G0). La cellule va donc, avant de déclencher le passage du point dit « Start », s'assurer d'avoir atteint une taille permettant sa division mais surtout que son ADN ne présente aucune lésion issue du cycle cellulaire précédent.<sup>67,68</sup>

De même que le frein pRb évoqué précédemment, ce point de contrôle est affecté par les cancers. En effet, les protéines ATM et p53 étant mutées fréquemment dans les

---

<sup>67</sup> D. K. Dimova, N. J. Dyson *Oncogene* **2005**, *24*, 2810-2826.

<sup>68</sup> B. B. Zhou, S. J. Elledge *Nature* **2000**, *408*, 433-439.

## Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

---

carcinomes, ces protéines ne pourront pas exercer leurs rôles de contrôle dans les cellules tumorales, ce qui permettra à celles-ci de proliférer malgré les lésions à l'ADN.<sup>69</sup>

### c) La phase S

Au cours de la phase S, la cellule va procéder à la réplication de son ADN afin de pouvoir réaliser sa division lors de la mitose. Cette réplication va faire intervenir essentiellement un complexe dit de pré-réplication, formé en phase G1, qui est fixé aux brins d'ADN au niveau des origines de réplication et qui permettra leur séparation. Ce complexe est également le garant de l'unicité de la réplication au cours du cycle, puisqu'il est dissocié après son intervention, et de la bonne succession des étapes, puisqu'il n'est présent qu'après une phase G1.<sup>70,71</sup>

La sortie de la phase S est principalement régulée par le complexe Cdk2-cycline A, dont l'activation est contrôlée par CDC25A. En effet, lorsque la synthèse de l'ADN est terminée, celui-ci va pouvoir inhiber les facteurs de transcription entraînant la fin de la phase S.

### d) La phase G2, la transition et le point de contrôle G2/M

A l'image de la phase G1 qui est une phase de préparation à la synthèse de l'ADN, la phase G2 a pour but de mettre en place des conditions optimales à la réalisation de la mitose.

La synthèse de cycline B, débutée en phase S, est poursuivie durant toute la phase G2, ce qui permet une accumulation des complexes Cdk1-cycline B qui vont être activés par les CDC25B et C, provoquant l'entrée en mitose.<sup>72</sup>

Ce passage à la phase M est cependant sous la dépendance d'un point de contrôle au fonctionnement similaire à celui assurant la transition G1/S. Ce point de contrôle va détecter les lésions de l'ADN et déclencher une cascade de kinases, qui vont inactiver les CDC25 et ainsi bloquer la progression des cellules dans le cycle. Là encore, les mutations génétiques des cellules tumorales les rendent insensibles à ce point de contrôle, permettant la propagation d'un ADN endommagé.

---

<sup>69</sup> C. J. Sherr *Cell* **2004**, *116*, 235-246.

<sup>70</sup> S. P. Bell, A. Dutta *Annu. Rev. Biochem.* **2002**, *71*, 333-374.

<sup>71</sup> E. H. Hinchcliffe, G. Sluder *Genes Dev.* **2001**, *15*, 1167-1181.

<sup>72</sup> P. Nurse *Nature* **1990**, *344*, 503-508.

### e) La mitose, le point de contrôle métaphase/anaphase et la fin du cycle

La mitose, aussi appelée phase M, correspond à la division de la cellule en deux cellules filles suivant une série d'étapes que nous avons citées précédemment. Ce processus est conditionné par la présence en grande quantité de complexes Cdk1-cycline B synthétisés en phase G2. Là encore, les CDC25 (B et C) jouent un rôle important puisqu'elles permettent la poursuite de l'activation de ces complexes.

La fin de la mitose est provoquée par la dégradation de la cycline B par le complexe APC<sup>Cdc20</sup> durant l'anaphase.<sup>67</sup> Néanmoins, l'activation de ce dernier est soumise à un système de contrôle dit transition métaphase-anaphase qui va s'assurer que la liaison des chromosomes au fuseau est correcte. En effet, le non-attachement d'un kinétochore va être à l'origine d'un signal diffusible qui va bloquer le complexe APC<sup>Cdc20</sup> et donc le passage en anaphase, évitant ainsi la création de cellules altérées.<sup>73</sup>

### III. Les différentes approches thérapeutiques

Bien que la prévention des risques cités précédemment soit le moyen de défense le plus efficace, le recours à des méthodes thérapeutiques reste la voie la plus directe pour faire baisser la mortalité liée au cancer, à condition cependant de diagnostiquer le plus tôt possible les tumeurs. Les principales méthodes appliquées aujourd'hui sont des associations de chirurgie, qui permet de retirer une tumeur précoce, accessible et non métastatique, de radiothérapie (destruction des tumeurs inaccessibles par des radiations ionisantes) et de chimiothérapie, afin d'éliminer les cellules tumorales restantes ou de réduire la taille d'une tumeur avant l'intervention chirurgicale.<sup>74, 75</sup>

La chimiothérapie, qui nous intéresse plus particulièrement, est constituée d'une association de molécules pouvant agir sur différentes cibles, mais sans réelle sélectivité pour les cellules tumorales, d'où de nombreux effets secondaires.

---

<sup>73</sup> D. O. Morgan *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1*, E47-E53.

<sup>74</sup> C. Sawyers *Nature* **2004**, *432*, 294-297.

<sup>75</sup> V. T. DeVita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 7<sup>e</sup>ed. **2004** Ed. Lippincott, Williams and Wilkins.

## 1. Mode d'action des traitements traditionnels

On distingue en chimiothérapie les médicaments en fonction de leurs modes d'action et de leurs cibles cellulaires. Nous allons voir dans ce paragraphe les classes de composés les plus fréquemment utilisées à l'heure actuelle.

- Les inhibiteurs de mitose

Ces composés vont agir pendant la mitose en inhibant la synthèse des microtubules et en empêchant la formation du fuseau mitotique et inhibent ainsi la formation des cellules filles. Deux classes de molécules, principalement dérivées d'alcaloïdes végétaux, peuvent être distinguées : les inhibiteurs de polymérisation qui bloquent la formation du fuseau en se liant à des sites spécifiques de la tubuline, représentés par les vinca-alcaloïdes comme la vincristine ou vinorelbine (Navelbine<sup>®</sup>), et les inhibiteurs de dépolymérisation, comme les taxanes avec le paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) et le docétaxel (Taxotère<sup>®</sup>), qui stabilisent les microtubules au point de bloquer leur réorganisation permettant la migration des chromosomes (Figure 10).<sup>76</sup>

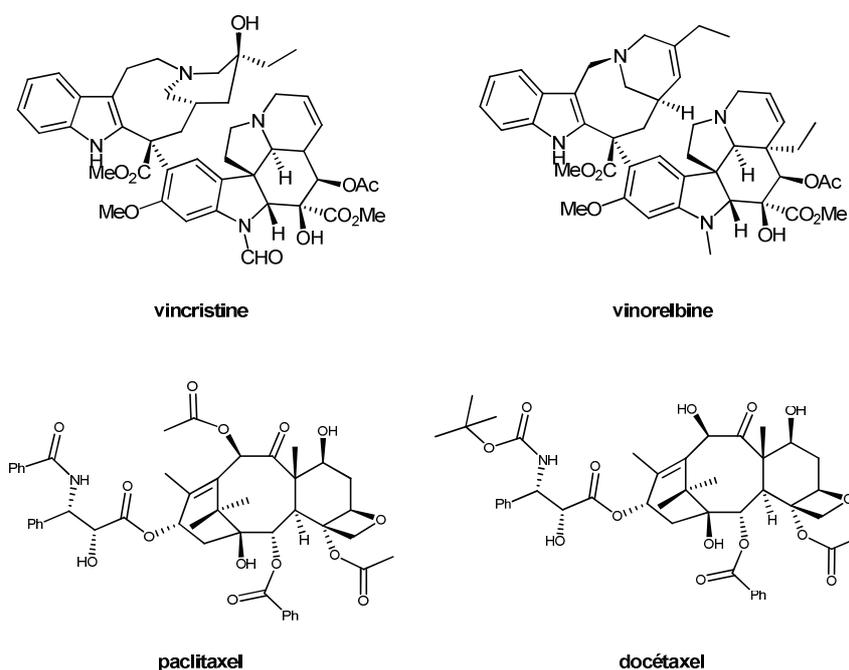


Figure 10 Exemples de molécules inhibitrices de mitose

<sup>76</sup> E. Espinosa, P. Zamora, J. Feliu, M. G. Baron *Cancer treatment reviews* **2003**, 29, 515-523.

# Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

- Les anti-métabolites

Il s'agit par exemple de composés qui vont venir inhiber la synthèse des acides nucléiques en phase S, et ainsi stopper la division cellulaire, en s'attaquant aux purines et/ou aux pyrimidines. Ils peuvent être répartis en trois groupes selon leur cible.

- Les inhibiteurs enzymatiques d'abord, comme le méthotrexate (Figure 11) qui inhibe la dihydrofolate réductase empêchant ainsi la synthèse des purines et des pyrimidines.
- Les anti-purines comme la fludarabine (Figure 11) ont quant à eux une structure proche de celle de la purine (métabolite intermédiaire) et vont donc se substituer à elle, inhibant ainsi un certain nombre d'enzymes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques.
- On retrouve le même type d'activité avec les anti-pyrimidines comme le fluoro-uracile (Figure 11) qui vont cette fois se substituer à la pyrimidine.<sup>77,78</sup>

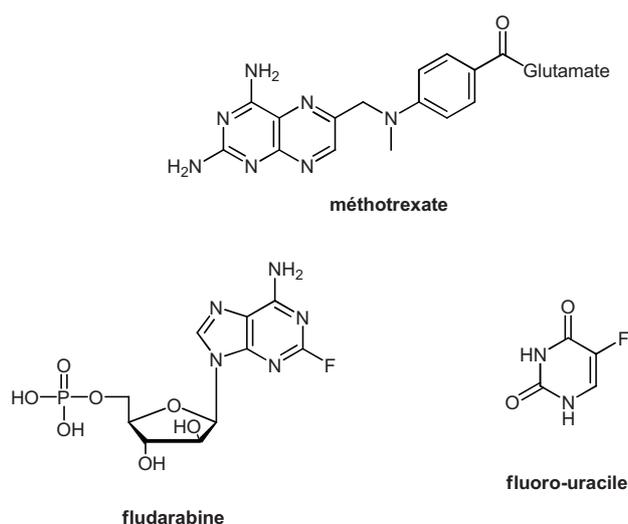


Figure 11 Exemples de composés anti-métabolites

- Les agents alkylants

Les agents alkylants sont des composés qui vont s'attaquer directement à la molécule d'ADN et lui causer des dommages structuraux empêchant sa réplication et donc la division cellulaire. Ces molécules possèdent une ou plusieurs fonctions électrophiles qui vont pouvoir

<sup>77</sup> P. D. Cole, J. A. Zebala, B. A. Kamen *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* **2005**, 2, 337-343.

<sup>78</sup> C. Avendano, J. C. Mendanez *Med. Chem. of Anticancer Drugs* **2008**, 9-52.

## Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

réagir très facilement avec les sites nucléophiles des bases nucléiques, en particulier la position N-7 de la guanine, le plus souvent lors de la phase S lorsque la séparation des brins d'ADN rend les sites plus accessibles.<sup>79</sup>

Bien qu'il existe des agents alkylants mono-fonctionnels comme la dacarbazine (Figure 12), la plupart des composés utilisés sont des agents bi-fonctionnels permettant de créer des ponts dans la chaîne d'ADN et rendant sa réplication impossible. Les plus fréquents sont les moutardes azotées comme le cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup> Figure 12), les nitroso-urées comme la carmustine (BICNU<sup>®</sup> Figure 12) et les dérivés du platine comme le cisplatine (Cisplatyl<sup>®</sup> Figure 12).<sup>64,80</sup>

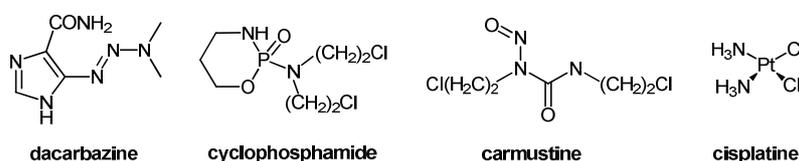


Figure 12 Exemples d'agents alkylants utilisés en chimiothérapie

- Les agents intercalants

Comme les agents alkylants, ces composés agissent en inhibant la réparation des brins d'ADN endommagés ou plus simplement en bloquant leur réplication. Cependant, au lieu de venir se fixer sur les sites nucléophiles comme les molécules précédentes, leur structure plane va leur permettre de venir s'intercaler entre deux bases consécutives et ainsi d'empêcher leur séparation.<sup>81</sup> La plupart de ces composés sont des dérivés d'anthracycline comme la doxorubicine (Adriamycine<sup>®</sup> Figure 13) ou la daunorubicine (Cerubidine<sup>®</sup> Figure 13) mais d'autres composés présentant un autre type de structure plane appartiennent également à cette classe d'antitumoraux, comme l'amsacrine (Amsidine<sup>®</sup> Figure 13).

<sup>79</sup> Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie (<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/index.html>) Mars 2012.

<sup>80</sup> R. Ralhan, J. Kaur *Exp. Opin. On Ther. Pat.* **2007**, 9, 1061-1075.

<sup>81</sup> L. P. G. Wakelin *Med. Res. Rev.* **1986**, 3, 275-340.

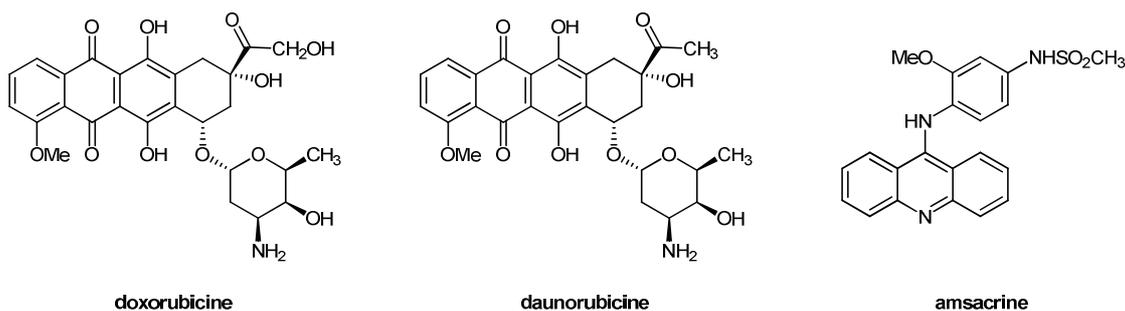


Figure 13 Exemples d'agents intercalants

Ces composés ont également montré des effets sur la topoisomérase<sup>82</sup> qui peut être à l'origine de leur activité anti-cancéreuse.

- Les inhibiteurs de topoisomérases

Les topoisomérases sont des enzymes nucléaires qui contrôlent la topologie de la molécule d'ADN. Elles peuvent ainsi générer des coupures dans les brins d'ADN et jouent donc un rôle prépondérant dans le développement de la cellule, notamment lors des phases de réplication et de transcription de l'ADN.<sup>26</sup> Les composés peuvent être répartis en deux groupes en fonction du mode d'action de la topoisomérase ciblée.

Les topoisomérases I coupent un seul brin d'ADN pour permettre le processus de réplication en relâchant les brins d'ADN. Ainsi les inhibiteurs de topoisomérase I vont empêcher la reconstitution du brin d'ADN et par conséquent la synthèse correcte de l'acide nucléique. Actuellement, seuls deux composés, dérivés de la camptothécine, appartiennent à cette classe d'inhibiteurs : le topotécan et l'irinotécan (Hycamtin<sup>®</sup> et Campto<sup>®</sup> Figure 14).<sup>83</sup>

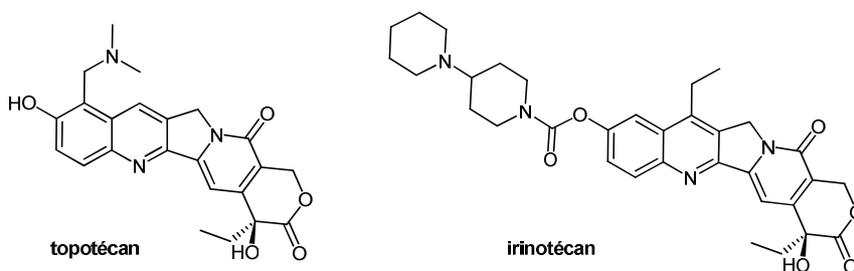


Figure 14 Inhibiteurs de topoisomérases I

<sup>82</sup> Y. Pommier, R. E. Schwartz, L. A. Zwelling, K. W. Kohn *Biochemistry* **1985**, *24*, 6406-6410.

<sup>83</sup> R. B. Ewesuedo, M. J. Ratain *The Oncologist* **1997**, *6*, 359-364.

# Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

Les topoisomérases II vont quant à elles assurer la coupure des deux brins d'ADN et ainsi permettre le désenroulement de la double hélice. Les inhibiteurs de topoisomérases II entraînent donc une rupture définitive des brins d'ADN qui ne pourront plus être ressoudés. Outre les dérivés d'anthracycline vu précédemment (Figure 13), les dérivés d'épipodophyllotoxine comme l'étoposide ou le téniposide (Vepeside<sup>®</sup> et Vehem<sup>®</sup> Figure 15) sont également des inhibiteurs de topoisomérases II.<sup>84</sup>

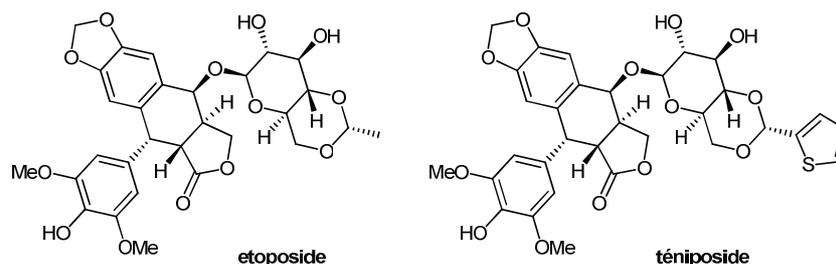


Figure 15 Inhibiteurs de topoisomérases II

Du fait de la sensibilité particulière des cellules tumorales vis-à-vis des composés altérant l'ADN, la plupart des traitements actuels ciblent les acides nucléiques. Cependant, leur sélectivité n'est pas spécifique et entraîne un grand nombre d'effets secondaires. Le développement de nouvelles cibles pour les traitements est donc primordial.

## 2. Les nouvelles cibles

Du fait des effets indésirables déjà évoqués, mais aussi des résistances développées par les cellules tumorales vis-à-vis des thérapies actuellement utilisées, de nouvelles cibles sont actuellement étudiées.<sup>85,86</sup> Nous allons ici voir les plus importantes, qui peuvent être classées en trois groupes.

- Les composés anti-angiogéniques et anti-vasculaires

Comme nous l'avons vu précédemment, l'angiogenèse tumorale est un phénomène indispensable au développement de la tumeur qui génère la création d'un réseau vasculaire

<sup>84</sup> K. R. Hande *Update on Cancer Therapeutics* **2008**, 1, 13-26.

<sup>85</sup> « Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers » Lavoisier, Paris **2003**, Vol.6.

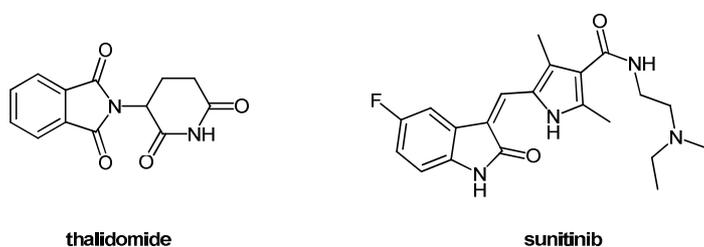
<sup>86</sup> B. Buecher, H. M. Blottière *Gastroenterol. Clin. Biol.* **2004**, 28, 167-180.

## Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

permettant d'alimenter cette dernière en nutriments et en oxygène lorsque la diffusion passive ne suffit plus. L'angiogenèse est régulée par un équilibre entre les facteurs anti-angiogéniques tels que l'angiostatine, l'endostatine et la thrombospondine, et les facteurs pro-angiogéniques (VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*, FGF : *Fibroblast Growth Factor*, PDGF : *Platelet-derived Growth Factor*, TNF $\alpha$  : *Tumour Necrosis Factor  $\alpha$* ), ceux-ci étant nettement surexprimés au niveau des cellules tumorales.<sup>87</sup> L'inhibition de ce mécanisme réduirait considérablement les apports nécessaires à la tumeur et donc ses chances de subsister.

Depuis le début des recherches sur l'angiogenèse en tant que cible thérapeutique,<sup>88</sup> plusieurs stratégies ont été abordées et ont abouti au développement de nombreux composés parmi lesquels on peut citer les exemples suivants :

- Le bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au VEGF et empêche ainsi sa fixation au récepteur.<sup>89</sup>
- La thalidomide (Figure 16) et ses dérivés qui possèdent une activité notamment contre le TNF $\alpha$ .<sup>90</sup>
- Le sunitinib (Sutent<sup>®</sup> Figure 16) inhibe l'activité tyrosine-kinase des récepteurs au VEGF en se fixant au site de liaison de l'ATP.<sup>91</sup>



**Figure 16** Exemples de molécules ciblant les facteurs de croissance ou leurs récepteurs

- Les deux inhibiteurs naturels de l'angiogenèse (angiostatine et endostatine).
- Les inhibiteurs de métalloprotéases matricielles ou MMP (batimastat par exemple Figure 17) et de l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  (cilengitide Figure 17) qui sont surexprimées au

<sup>87</sup> W. Risau *Nature* **1997**, 386, 671-674.

<sup>88</sup> J. Folkman *N. Eng. J. Med.* **1971**, 285, 1182-1186.

<sup>89</sup> V. K. Langmuir, M. A. Cobleigh, R. S. Herbst, E. Holmgren, H. Hurwitz, F. Kabbinavar *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2002**, 21, 9A.

<sup>90</sup> Y.-T. Huang, C. W. Hsu, T. H. Chiu *Tzu. Chi. Med. J.* **2008**, 3, 188-196.

<sup>91</sup> R. J. Motzer, M. D. Michaelson, B. G. Redman, G. R. Hudes, G. Wilding, R. A. Figlin, M. S. Ginsberg, S. T. Kim, C. M. Baum, S. E. DePrimo, J. Z. Li, C. L. Bello, C. P. Theuer, D. J. George, B. I. Rini. *J. Cjil. Oncol.* **2006**, 24, 16-24.

## Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

niveau des cellules épithéliales prolifératives et qui jouent un rôle prépondérant dans la migration des cellules lors de la néovascularisation.

- Les agents comme la combretastatine A4 (Figure 17) qui détruisent sélectivement les vaisseaux tumoraux.<sup>92</sup>

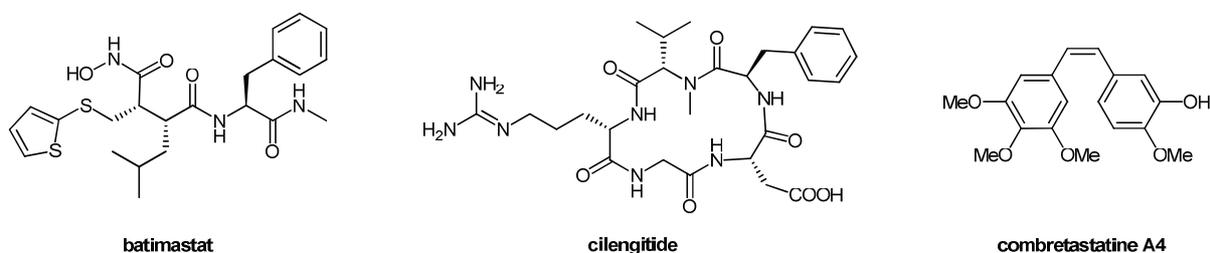


Figure 17 Exemples de composés contre la néovascularisation des tumeurs

- Les composés anti-invasifs

Le développement de métastases dues à la migration de cellules issues d'une tumeur primaire est dans une très grande majorité des cas synonyme de mortalité accrue. Cependant, l'apparition de ces métastases est la conséquence d'un processus biologique complexe dans lequel chaque étape peut constituer une cible thérapeutique. Deux classes principales d'inhibiteurs sont à ce jour à l'étude :

- Les inhibiteurs des MMP. En effet, le mécanisme angiogénique et le processus métastatique présentent un certain nombre de points communs, notamment la rupture des membranes, dans lesquels interviennent les MMP. Il est donc logique de retrouver ici des composés tels que le batimastat, qui se fixent sur le site catalytique au niveau de la liaison du zinc, et ainsi inactivent les MMP.<sup>93</sup>
- La plasmine est une enzyme protéolytique issue de l'activation du plasminogène par l'uPA ou le tPA (*urokinase* ou *tissue Plasminogen Activator*). Elle est responsable de la digestion enzymatique de la fibrine et des protéines de la matrice extracellulaire après liaison au récepteur uPAR. L'uPA étant surexprimé au niveau des tumeurs, les inhibiteurs de sérine protéase ciblant le système uPA/uPAR sont une approche thérapeutique possible.<sup>94</sup>

<sup>92</sup> P. Verdier-Pinard, A. Lansiaux, C. Bailly *Bulletin du Cancer* **2001**, 3, 235-239.

<sup>93</sup> E. I. Heath, L. B. Grochow *Drugs* **2000**, 59, 1043-1055.

<sup>94</sup> S. Ulisse, E. Baldini, S. Sorrenti, M. D'Armiento *Curr. Cancer Drug Targets* **2009**, 1, 32-71.

# Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

---

- Les composés anti-prolifératifs

L'objectif de ces agents est d'empêcher localement la multiplication des cellules tumorales soit par le ralentissement ou l'inhibition des mécanismes de prolifération, soit par le vieillissement prématuré ou la mort des cellules (apoptose). Du fait des nombreuses cibles disponibles, cette classe de composés comporte un grand nombre d'agents qui peuvent être distingués en quatre sous-groupes :

- Les inducteurs d'apoptose sont, comme leur nom l'indique, des composés qui vont favoriser la mort des cellules tumorales. Une cible très étudiée est la protéine Bcl-2. Elle est localisée au niveau des pores de la mitochondrie et empêche l'ouverture de ces structures. Lors du déclenchement de l'apoptose, l'interaction entre le pore mitochondrial et Bcl-2 est rompue ce qui permet la libération du contenu mitochondrial.<sup>95</sup>
- Les inhibiteurs de télomérases. Les télomères sont des séquences répétitives d'ADN situées à l'extrémité des chromosomes et qui constituent « l'horloge biologique » des cellules. En effet, l'ADN télomérique se raccourcit à chaque division cellulaire jusqu'à une taille critique qui aura pour conséquence l'arrêt des divisions : ce processus est également appelé senescence répllicative. La synthèse et l'intégrité de ces télomères sont assurées par une enzyme, la télomérase, qui est surexprimée dans la plupart des cellules tumorales, évitant ainsi leur vieillissement. L'inhibition de l'activité de ces télomérases permet d'obtenir la mort des cellules après seulement quelques cycles de division.<sup>96</sup>
- Une autre approche réside dans le blocage des signaux entre les récepteurs membranaires et les cibles nucléaires en inhibant soit la fixation du ligand au récepteur, soit l'activité de ce récepteur au niveau du domaine intracellulaire. Les récepteurs HER-1 et 2 ont par exemple été étudiés pour ces deux types d'inhibition, car leur surexpression, mise en évidence dans de nombreux types tumoraux, est associée à un accroissement de la prolifération et à une augmentation du potentiel métastatique. Deux anticorps monoclonaux, le trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) et le cetuximab, ciblant le domaine extracellulaire de

---

<sup>95</sup> A. Mazars, O. Geneste, J. Hickman *J. Soc. Biol.* **2005**, 3, 253-265.

<sup>96</sup> S. Neidle, G. Parkinson *Nature Rev. Drug Discovery* **2001**, 2, 383-393.

## Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

ces récepteurs, ont ainsi montré une capacité à inhiber la croissance des cellules tumorales.<sup>97</sup> C'est également le cas du gefitinib (Iressa<sup>®</sup> Figure 18) et de l'erlotinib (Tarceva<sup>®</sup> Figure 18) qui vont eux inhiber l'activité tyrosine kinase (TK) du récepteur (domaine intracellulaire).<sup>98</sup> L'imatinib (Glivec<sup>®</sup> Figure 18) est également un inhibiteur d'activité TK mais cette fois au niveau des récepteurs du SFC (*Stern Cell Factor*) et du PDGF.<sup>99</sup>

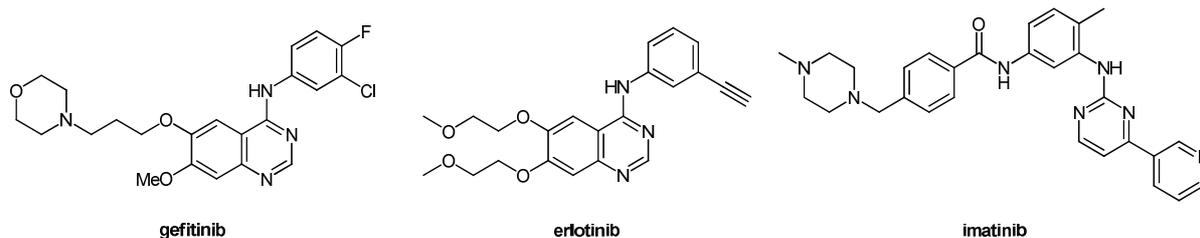


Figure 18 Exemples d'inhibiteurs de transduction des signaux

- La dernière classe de molécules regroupe les inhibiteurs du cycle cellulaire. Comme nous l'avons vu précédemment, le cycle cellulaire est un ensemble de processus biologiques dont la coordination est assurée par l'expression d'un grand nombre de protéines dont l'altération est fréquemment observée dans les cas de cancer, d'où l'intérêt thérapeutique qui leur est porté.<sup>100</sup> Plusieurs cibles ont déjà été étudiées comme les cdk (cyclin dependent kinases) qui régulent, après liaison avec les cyclines, le changement de phase et dont les inhibiteurs (par exemple la silibinin) ont montré un potentiel anticancéreux.<sup>101</sup> Le bortezomib (Velcade<sup>®</sup> Figure 19) et d'autres inhibiteurs du protéasome, qui est un complexe enzymatique assurant la dégradation des protéines de régulation, ont également été étudiés comme cible anticancéreuse car sa dérégulation observée dans les cellules tumorales a pour effet notable une stimulation de la prolifération.<sup>102</sup>

<sup>97</sup> R. S. Herbst, D. M. Shin *Cancer* **2002**, *94*, 1593-1611.

<sup>98</sup> C. L. Artega, D. H. Johnson *Curr. Opin. Oncol.* **2001**, *13*, 491-498.

<sup>99</sup> D. G. Savage, K. H. Antman *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 683-693.

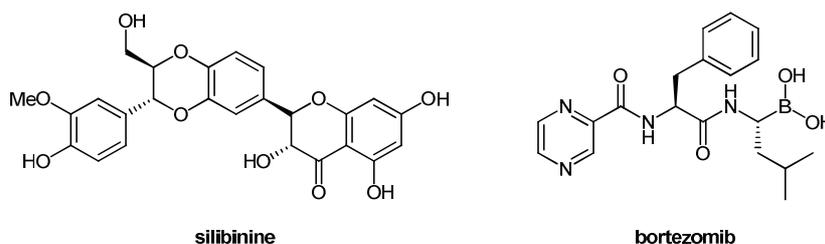
<sup>100</sup> G. Deep, R. Agarwal *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2008**, *9*, 591-604.

<sup>101</sup> F. S. Hogan, N. K. Krishnegowda, M. Mikhailova, M. S. Kahlenberg *J. of Surgical Research* **2007**, *143*, 58-65.

<sup>102</sup> J. Adams *Cancer Cell* **2004**, *5*, 417-421.

## Chapitre 1 : Cancer et Cycle cellulaire

---



**Figure 19** Exemples d'inhibiteurs du cycle cellulaire

Ces thérapies plus ciblées que celles utilisées traditionnellement en chimiothérapie sont donc des avancées très prometteuses. L'association de certains de ces composés avec les molécules déjà disponibles permet de cibler différents niveaux de la pathologie cancéreuse et ainsi d'augmenter les chances de rémission.

### Conclusion du chapitre

Nous avons donc pu voir dans ce chapitre que le cancer était une maladie complexe, gérée par de nombreux mécanismes biologiques. Malgré un arsenal thérapeutique déjà important, les estimations des organismes de santé montrent que le nombre de victimes du cancer va progresser, notamment du fait d'un grand nombre de facteurs aggravants. Ceci met en lumière l'importance de développer de nouveaux traitements, plus ciblés, plus efficaces et présentant moins d'effets secondaires. Une possibilité prometteuse réside dans les mécanismes du cycle cellulaire, qui sont à l'origine de la prolifération des cellules tumorales. Les très nombreux facteurs intervenant dans les différentes étapes que nous venons de détailler, constituent autant de cibles potentielles, notamment ceux participant aux points de contrôle, principales brèches permettant la progression des cellules cancéreuses.



Chapitre 2 :  
Activités biologiques  
des dérivés de thiazolidinone



Un des objectifs de la chimie médicinale réside dans la découverte de structures dites « privilégiées », c'est-à-dire des motifs chimiques conférant aux molécules qui les comportent des activités biologiques notables. Un des motifs auquel nous nous sommes intéressés est le cycle thiazolidine, et plus particulièrement ses dérivés carboxylés (Figure 20).

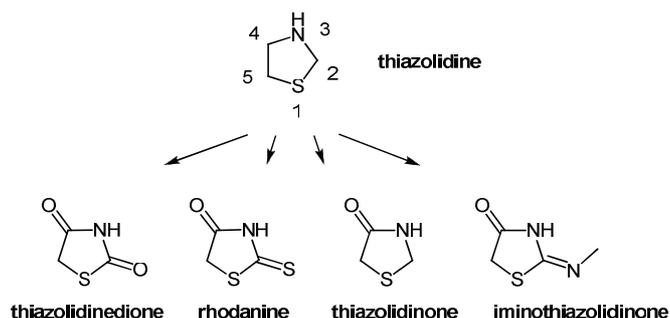


Figure 20 Structures des principaux dérivés de thiazolidine

En effet, les composés incluant ces différents hétérocycles présentent dans une très large mesure, des activités biologiques aussi prometteuses que variées, dont les plus fréquentes vont être détaillées dans ce chapitre (antimicrobienne, antidiabétique, anti-inflammatoire et anti-tumorale).

### I. Activités antimicrobienne, antibactérienne et antifongique

Les dérivés de thiazolidine ont très souvent été étudiés pour des activités contre les micro-organismes. Les plus fréquemment utilisés dans les essais sont *Escherichia coli* et *Haemophilus influenzae* (bactérie Gram -), *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* (bactérie Gram +), *Aspergillus niger* et *Candida tropicalis* (levure).

Un premier exemple de dérivés à avoir été synthétisés pour des activités antimicrobiales, ont été des rhodanines portant un substituant thiazole ou thiazolopyrimidine en position 5 (Figure 21, Composé I).<sup>103</sup> Malgré les résultats décevants obtenus alors, le motif a été réutilisé plus récemment avec plusieurs modifications au niveau des substituants (Figure

<sup>103</sup> N. S. Habib, S. M. Rida, E. A. M. Badawey, H. T. Y. Fahmy, H. A. Ghozlan *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 759-762.

## Chapitre 2 : Activités biologiques des dérivés de thiazolidinone

21, Composés **I** et **III**).<sup>104, 105</sup> Dans les deux cas, un allongement de la chaîne latérale a été apporté à la structure par l'ajout d'un atome de carbone au niveau du substituant en position 5. De plus, la nature du substituant au niveau de l'atome d'azote a été nettement modifiée. Ces changements ont permis d'obtenir des activités similaires à celle de l'ampicilline (antibiotique classique), en particulier avec les composés possédant des atomes de chlore sur les cycles aromatiques.

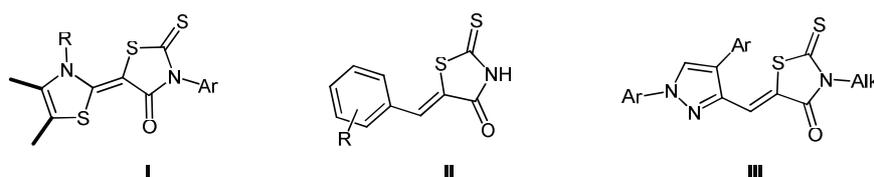


Figure 21 Structures des rhodanines étudiées

Cette augmentation de l'activité antimicrobienne chez les composés comportant des substituants chlorés, et plus généralement halogénés, a également été mise en évidence dans le cas des autres dérivés de thiazolidines. Ainsi, des thiazolidinediones possédant différents types de substituants hétérocycliques en position 5 (tout en gardant la flexibilité précédemment évoquée, Figure 22, Composés **I** et **II**), ont montré des activités légèrement inférieures à celle des antibiotiques usuels (ampicilline et ketoconazole), les plus actifs étant ceux portant un 4-halogénoaryl, quelque soit sa position (sur le thiazole ou sur la thiazolidine).<sup>106, 107</sup> D'autre part, Geronikaki *et al.* se sont intéressés à différentes iminothiazolidin-4-ones (Figure 22, Composés **III**) portant un groupement (hétéro)arylidène en position 5, et là encore les dérivés chlorés se sont révélés les plus actifs.<sup>108,109,110</sup>

<sup>104</sup> F. L. Gouveia, R. M. B. de Oliveira, T. B. de Oliveira, I. M. da Silva, S. C. do Nascimento, K. X. F. R. de Sena, J. F. C. de Albuquerque *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2038-2043.

<sup>105</sup> L.-L. Xu, C.-J. Zheng, L.-P. Sun, J. Miao, H.-R. Piao *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 174-178.

<sup>106</sup> O. Bozdog-Dündar, O. Ozgen, A. Mentese, N. Altanlar, O. Ath, E. Kendi, R. Ertan *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6012-6017.

<sup>107</sup> K. R. Alagawadi, S. G. Alegaon *Arabian J. of Chem.* **2011**, *4*, 465-472.

<sup>108</sup> P. Vicini, A. Geronikaki, K. Anastasia, M. Incerti, F. Zani *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3859-3864.

<sup>109</sup> P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti, F. Zani, J. Dearden, M. Hewitt *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3714-3724.

<sup>110</sup> K. Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, M. Sokovic, A. Ciric, J. Glamoclija *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 426-432.

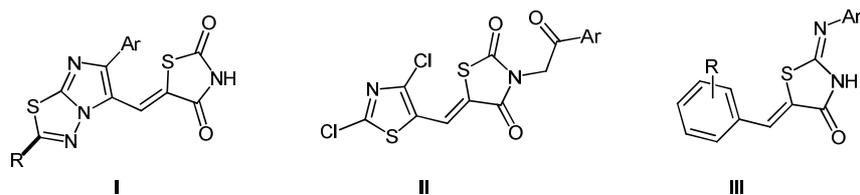


Figure 22 Exemples de thiazolidinediones et thiazolidinones à activité antimicrobiale

### II. Activité antidiabétique

Le diabète est une pathologie liée à un dysfonctionnement des systèmes de régulation de la glycémie qui touche près de 250 millions de personnes dans le monde. Les dérivés de thiazolidine qui nous intéressent ici sont essentiellement impliqués dans le traitement du diabète de type II, qui n'est pas lié à l'insuline comme le diabète de type I mais a pour conséquence commune une hyperglycémie chronique.

Si les thiazolidinones n'ont pas été étudiées pour des activités antidiabétiques, ce n'est pas le cas des rhodanines et des thiazolidinediones, qui ont été décrites comme présentant des effets anti-hyperglycémiques, principalement du fait de leur action sur les PPAR $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) et sur l'aldose réductase.

Une première série de dérivés de glitazones (Figure 23 Composé I) ayant subi une réduction de la double liaison en position 5, a par exemple montré un fort potentiel anti-hyperglycémique avec un minimum d'effets indésirables.<sup>111</sup> Cependant, cette activité n'avait alors pas pu être rattachée à une cible particulière. Cependant, la mise en évidence de l'activité des PPAR $\gamma$ , qui sont impliqués dans la production, le transport et l'utilisation du glucose, et dont les glitazones sont des agonistes, a ouvert une voie d'investigation quant à l'activité des thiazolidinediones et des rhodanines. Ainsi plusieurs autres séries d'analogues des glitazones ont été synthétisées plus récemment (Figure 23, Composés II, III et IV) et évaluées pour leur activité antidiabétique en utilisant le test d'absorption du glucose (*Glucose-uptake*). Les différentes molécules testées ont ainsi donné des résultats équivalents à ceux obtenus avec le composé de référence (Rosiglitazone), les plus actifs étant ceux portant un

<sup>111</sup> B. C. C. Cantello, M. A. Cawthorne, G. P. Cottam, P. T. Duff, D. Haigh, R. M. Hindley, C. A. Lister, S. A. Smith, P. L. Thurlby *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3977-3985.

## Chapitre 2 : Activités biologiques des dérivés de thiazolidinone

groupement méthoxyarylidène en position 5 du cycle thiazolidinedione/rhodanine du fait de leur plus grande analogie avec les glitazones.<sup>112, 113, 114</sup>

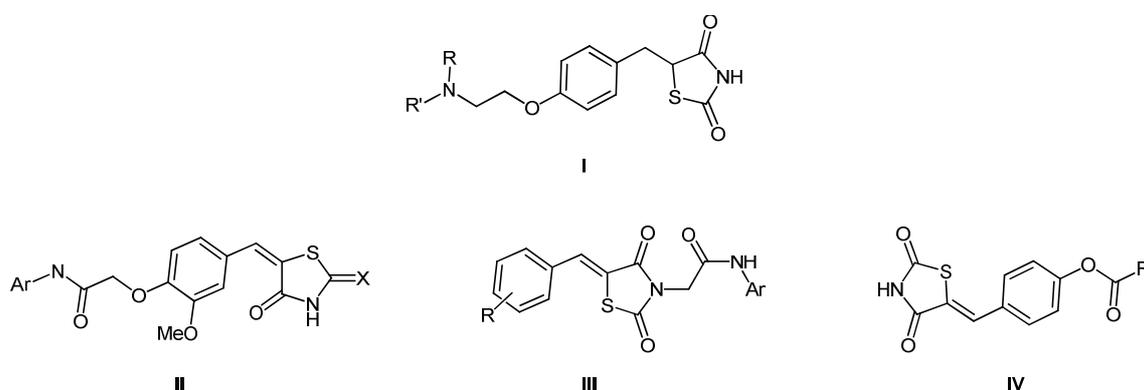


Figure 23 Exemples des composés à activité antidiabétique

L'action sur l'aldose réductase a plus pour objectif de lutter contre une conséquence du diabète. En effet, il s'agit d'une enzyme intervenant dans la conversion du glucose en sorbitol. Dans le cas des personnes diabétiques, le fort taux de glucose présent va entraîner une augmentation de la concentration en sorbitol produit. Ce dernier diffusant difficilement à travers les membranes cellulaires va s'accumuler et causer des pathologies secondaires comme des rétinopathies. Ainsi, l'inhibition de cette aldose réductase permet de réduire les effets du diabète sur l'organisme. Certains dérivés de type rhodanine, comme l'épalrestat (Figure 24), sont déjà commercialisés comme inhibiteurs de cette enzyme, tandis que plusieurs études visant à en développer de nouveaux sont en cours, tout en conservant la structure générale des inhibiteurs (Figure 24, Composé I).<sup>115, 116</sup>

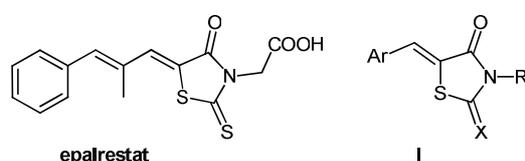


Figure 24 Composés inhibiteurs de l'aldose réductase

<sup>112</sup> B. R. P. Kumar, M. J. Nanjan *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1953-1956.

<sup>113</sup> B. R. P. Kumar, M. Soni, S. S. Kumar, K. Singh, M. Patil, R. B. N. Baig, L. Adhikary *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 835-844.

<sup>114</sup> S. Rekha, U. Shantharam *Internat. J. of Pharmacy and Pharm. Sc.* **2011**, *3*, 113-117.

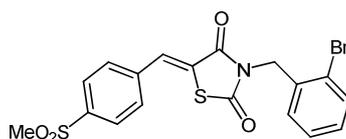
<sup>115</sup> R. Maccari, A. Del Corso, M. Giglio, R. Moschini, U. Mura, R. Ottana *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 200-203.

<sup>116</sup> R. Ottana, R. Maccari, M. Giglio, A. Del Corso, M. Cappiello, U. Mura, S. Cosconati, L. Marinelli, E. Novelli, S. Sartini, C. La Motta, F. Da Settimo *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2797-2806.

### III. Activité anti-inflammatoire

Le processus inflammatoire est présent dans 90% des pathologies et peut entraîner un certain nombre de pathologies secondaires indésirables. Le développement de composés présentant une activité anti-inflammatoire est donc nécessaire et les dérivés de thiazolidine ont été décrits comme des solutions potentielles.

Il a été montré que les PPAR $\gamma$  étaient impliqués dans le processus inflammatoire, notamment au niveau du colon où ceux-ci sont surexprimés.<sup>22</sup> Ainsi les thiazolidinediones analogues des glitazones que nous avons déjà évoquées précédemment constituent une classe d'anti-inflammatoires potentiels. Barros *et al.* ont donc décrit la synthèse et l'évaluation de thiazolidinediones substituées en position 3 et 5, avec des résultats équivalents en terme d'activité anti-inflammatoire, voire meilleurs pour un des composés (Figure 25), à ceux obtenus avec un ligand habituel de PPAR $\gamma$ , la rosiglitazone.<sup>117</sup>



**Figure 25** Exemple de composé à activité anti-inflammatoire par action sur PPAR $\gamma$

L'autre mode d'action habituel des composés anti-inflammatoires réside dans l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, qui sont des hormones intervenant dans le processus d'inflammation. Ces prostaglandines sont obtenues essentiellement à partir de l'acide arachidonique par l'action des cyclo-oxygénases (COX-1 et 2). Le blocage des COX permet donc d'enrayer le processus inflammatoire. Plusieurs séries de dérivés de thiazolidine ont été évaluées ces dernières années pour ce type d'activité, avec des résultats variables. En effet, deux séries de thiazolidinediones possédant un important squelette commun (Figure 26, Composés **I** et **II**) ont présentés pour l'un (**I**), une très faible activité en comparaison des résultats obtenus avec l'inhibiteur standard<sup>118</sup>, et pour l'autre une nette inhibition de la

<sup>117</sup> C. D. Barros, A. A. Amato, T. B. de Oliveira, K. B. R. Ianinni, A. L. da Silva, T. G. da Silva, E. S. Leite, M. Z. Hernandez, M. do Carmo Alves de Lima, S. L. Galdino, F. de Assis Rocha Neves, I da Rocha Pitta *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3805-3811.

<sup>118</sup> S. Rekha, U. Shantharam, V. Chandy *Internat. Res. J. of Pharm.* **2011**, *9*, 81-84.

## Chapitre 2 : Activités biologiques des dérivés de thiazolidinone

protéine COX-2 (II).<sup>119</sup> Les résultats obtenus avec les thiazolidin-4-ones sont quant à eux plus homogènes. En effet, un fort potentiel d'inhibition a pu être observé lors de l'évaluation de deux séries présentant un certain nombre de différences structurales : l'une constituée de 2,3-diarylthiazolidinone (Figure 26, Composé III)<sup>120</sup>, l'autre présentant des chaînes latérales plus longues du fait de la présence d'une fonction imino en position 2 et arylidène en position 5 (Figure 26, Composé IV).<sup>121</sup>

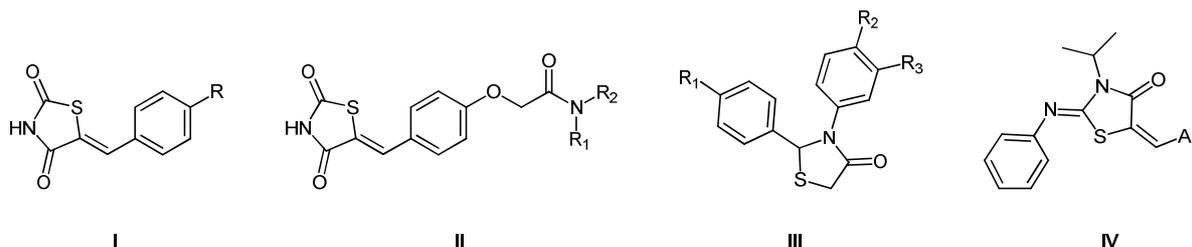


Figure 26 Exemples de composés testés pour l'inhibition des COX.

Les dérivés de thiazolidine, et plus particulièrement les thiazolidinones, présentent donc globalement un fort potentiel anti-inflammatoire, par liaison aux PPAR $\gamma$  ou par inhibition des COX.

Il a de plus été montré que les processus inflammatoire et cancérogène pouvaient être liés, notamment par l'action du facteur de transcription NF- $\kappa$ B.<sup>122</sup> Lockman *et al.* ont décrit une série de thiazolidinones portant un motif oxindole, agissant sur la kinase TAK1 et permettant ainsi l'inhibition de la voie NF- $\kappa$ B.<sup>123</sup> Cette activité permet donc de bloquer à la fois les signaux pro-inflammatoires et d'empêcher l'apparition d'une tumeur due à l'inflammation.

Les dérivés de thiazolidine peuvent donc également présenter des activités anti-tumorales que nous allons détailler à présent.

<sup>119</sup> L. Ma, C. Xie, Y. Ma, J. Liu, M. Xiang, X. Ye, H. Zheng, Z. Chen, Q. Xu, T. Chen, J. Chen, J. Yang, N. Qiu, G. Wang, X. Liang, A. Peng, S. Yang, Y. Wei, L. Chen *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2060-2068.

<sup>120</sup> S. Shukla, M. Chogle, I. Vaidya *Internat. J. of Curr. Pharm. Res.* **2011**, *4*, 85-88.

<sup>121</sup> R. Ottana, R. Maccari, M. L. Barreca, G. Bruno, A. Rotondo, A. Rossi, G. Chiricosta, R. Di Paola, L. Sautebin, S. Cuzzocrea, M. G. Vigorita *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4243-4252.

<sup>122</sup> M. Karin, F. R. Greten *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *10*, 749-759.

<sup>123</sup> J. W. Lockman, M. D. Reeder, R. Robinson, P. A. Ormonde, D. M. Cimborra, B. L. Williams, J. A. Willardsen *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1724-1727.

### IV. Activité anti-cancéreuse

L'activité anti-tumorale, qui nous intéresse principalement, est cependant loin d'être la plus décrite pour les dérivés de thiazolidine, et notamment pour les iminothiazolidinones. Elle est néanmoins la plus diversifiée tant au niveau des structures que des activités, du fait de la multiplicité des cibles potentielles détaillées précédemment.

Du fait de la proximité structurale déjà évoquée entre les thiazolidines et les agonistes de PPAR (glitazones), ces derniers ont été considérés dans un premier temps comme des cibles de choix dans le but de bloquer la prolifération des cellules tumorales. En effet, le lien important entre PPAR et le développement des cancers<sup>124</sup> laissait à penser que l'action d'un composé proche des glitazones pouvait permettre de lutter contre la pathologie. Cependant, bien que de nombreux dérivés comme la rosiglitazone ou la pioglitazone aient montré des effets sur les cellules tumorales, plusieurs études ont mis en évidence que cette activité n'était pas liée aux PPAR mais devait être imputée à d'autres types de cibles (ubiquitine, kinase ...).<sup>125, 126, 127</sup>

Un certain nombre de brevets ont été déposés sur ce type d'activité pour les rhodanines et les thiazolidinediones en très grande majorité. Par exemple, une première série de composés associant un cycle pyrazolique et une thiazolidinedione (Figure 27) a été décrite en 2006 comme présentant un potentiel inhibiteur des phosphatases CDC25, qui interviennent dans la multiplication des cellules (Chapitre 1), entraînant ainsi un arrêt du développement des lignées de cellules tumorales.<sup>128</sup> Trois autres séries de molécules, présentant des structures proches (Figure 27), ont également été brevetées pour trois types différents d'activités :

- Une première agit en bloquant l'ubiquitinylation et donc la dégradation des protéines intervenant dans le cycle cellulaire, causant ainsi un arrêt de ce dernier.<sup>129</sup>
- Une deuxième a pour effet de bloquer les signaux d'hypoxie qui sont à l'origine du mécanisme d'angiogenèse tumorale.<sup>130</sup>

---

<sup>124</sup> K. Tachibana, D. Yamasaki, K. Ishimoto, T. Doi *PPAR Research* **2008**, Article 102737.

<sup>125</sup> J.-R. Weng, C.-Y. Chen, J. J. Pinzone, M. D. Ringel, C.-S. Chen *Endocrine-Related Cancer* **2006**, *13*, 401-413.

<sup>126</sup> S. Wei, J. Yang, S.-L. Lee, S. K. Kulp, C.-S. Chen *Cancer Lett.* **2009**, *276*, 119-124.

<sup>127</sup> L. Al-Alem, R. Chase Southard, M. W. Kilgore, T. E. Curry *PlosOne* **2011**, *6*, e16179.

<sup>128</sup> Korea Research Institute of Chemical Technology *Patent WO2006/101307*, **2006**.

<sup>129</sup> Rigel Pharmaceuticals, Inc. *Patent WO2004/043955*, **2004**.

<sup>130</sup> Cell Therapeutics Europe S.R.L. *Patent WO2006/066846*, **2006**.

## Chapitre 2 : Activités biologiques des dérivés de thiazolidinone

- La troisième agit quant à elle sur les kinases PIM qui interviennent dans la prolifération cellulaire et sont surexprimées au niveau des cellules tumorales.<sup>131</sup>

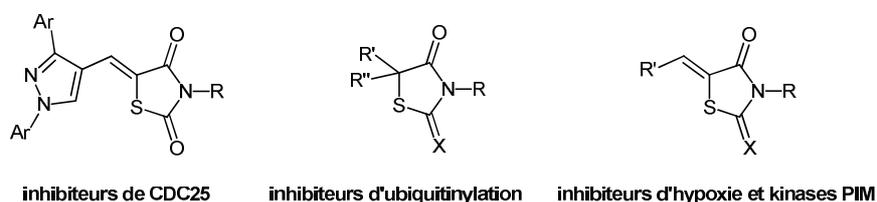


Figure 27 Exemples de rhodanines et thiazolidinediones brevetées

Ces activités des thiazolidinediones et des rhodanines ont également été décrites à plusieurs reprises dans la littérature, notamment celle sur les kinases qui a été extrapolée à plusieurs autres familles de ces protéines, comme les ERK et PI3K, intervenant également dans les mécanismes de prolifération cellulaire.<sup>132</sup> Enfin, une série de composés analogues au sorafenib, un inhibiteur de kinase utilisé dans le traitement du cancer, ont été décrits récemment comme présentant une activité contre plusieurs lignées de cellules tumorales, sans pour autant que l'activité inhibitrice des kinases logiquement présumée ne soit mise en évidence. Là encore, comme dans le cas des activités antimicrobiales décrites précédemment, les composés comportant des substituants polyhalogénés se sont montrés les plus actifs.<sup>133</sup>

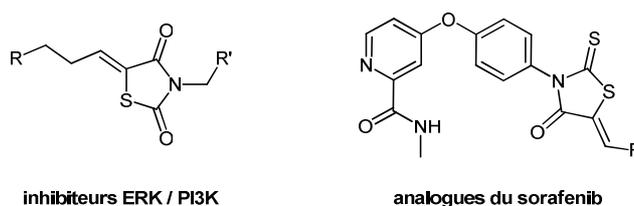


Figure 28 Autres exemples de rhodanines / thiazolidinediones à activité anti-cancéreuse

Cette idée d'analogie avec des composés déjà utilisés en chimiothérapie a également été appliquée aux thiazolidin-4-ones avec la synthèse de plusieurs séries d'analogues du sunitinib (Figure 29), dont un grand nombre a montré des activités sur lignées de cellules

<sup>131</sup> Astrazeneca AB Patent WO2010/001169, 2010.

<sup>132</sup> K. Liu, W. Rao, H. Parikh, Q. Li, T. L. Guo, S. Grant, G. E. Kellogg, S. Zhang *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 125-137.

<sup>133</sup> W. Li, X. Zhai, Z. Zhong, G. Li, Y. Pu, P. Gong *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2011**, *11*, 349-357.

## Chapitre 2 : Activités biologiques des dérivés de thiazolidinone

tumorales supérieures à celle de la molécule de référence, notamment sur la lignée HT29.<sup>134</sup>

135

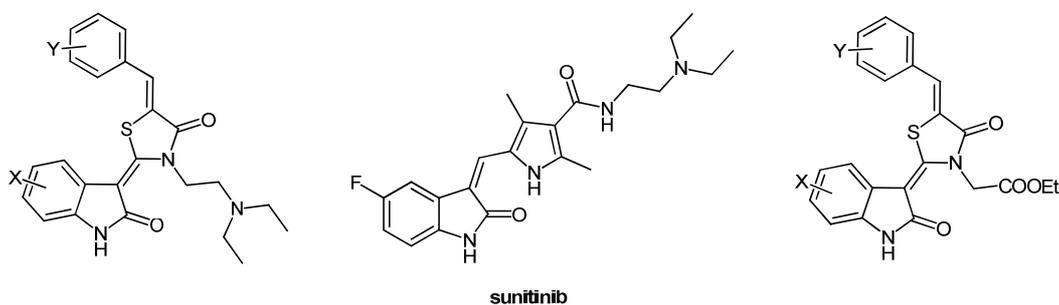


Figure 29 Sunitinib et analogues en série thiazolidin-4-one

Enfin, comme nous l'avons annoncé au début de ce paragraphe, les iminothiazolidinones présentent également des activités sur des lignées de cellules tumorales. Comme dans le cas des autres dérivés de thiazolidine, ces activités anti-tumorales ont des origines variées en fonction des cibles atteintes par les composés. En effet, avec des structures très proches, ne variant globalement que par la nature du substituant sur l'atome d'azote en position 3 (mais celui-ci restant dans chacun des cas relativement peu encombrant Figure 30), ces molécules sont capables d'affecter le développement d'une tumeur à plusieurs niveaux. D'une part, une série de composés a ainsi montré une capacité à induire l'apoptose chez les cellules tumorales en activant spécifiquement les JNK qui interviennent au cours du cycle cellulaire et dans le processus apoptotique.<sup>136</sup> D'autre part, certains composés se sont cette fois avérés être des antagonistes de l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$ , ce qui entraîne un blocage du mécanisme angiogénique.<sup>137</sup> Plusieurs familles de composés ont également été décrites par Zhou *et al.* comme présentant des activités importantes sur plusieurs lignées de cellules tumorales, sans que la cible en jeu ne soit clairement établie.<sup>21</sup>

<sup>134</sup> S. Wang, Y. Zhao, W. Zhu, Y. Liu, K. Guo, P. Gong *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 73-80.

<sup>135</sup> S. Wang, Y. Zhao, G. Zhang, Y. Liu, N. Zhang, P. Gong *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *8*, 3509-3518.

<sup>136</sup> F. Teraishi, S. Wu, J. Sasaki, L. Zhang, H.-B. Zhu, J. J. Davis, B. Fang *J. Pharm. Exp. Ther.* **2005**, *314*, 355-362.

<sup>137</sup> R. Dayam, F. Aiello, J. Deng, Y. Wu, A. Garofalo, X. Chen, N. Neamati *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4526-4534.

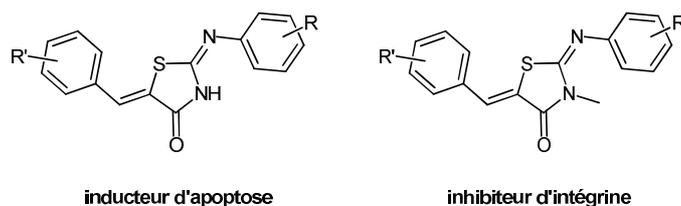


Figure 30 Iminothiazolidinones à activité anti-cancéreuse

### Conclusion du chapitre

Nous avons donc vu dans ce chapitre que les dérivés cétoniques de thiazolidine, et notamment les iminothiazolidinones, présentaient un très grand nombre de propriétés thérapeutiques, parmi lesquelles des propriétés anti-tumorales. C'est cette capacité manifeste du cycle thiazolidinone à induire une activité biologique des composés qui le contiennent, qui nous a conduits à envisager la synthèse et l'évaluation sur cellules tumorales d'analogues d'iminothiazolidinone. Les trois points de variation possibles sur le motif iminothiazolidinone (Figure 31) nous ont permis de concevoir et de synthétiser plusieurs séries de composés en diversifiant les groupements présents sur la structure et ainsi d'étudier leurs influences sur les activités anti-tumorales.

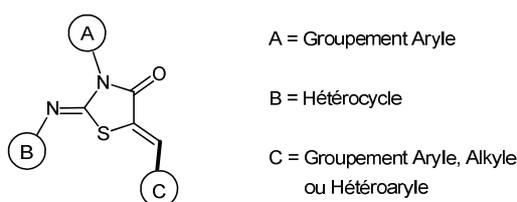


Figure 31 Points de variation possibles sur les iminothiazolidinones étudiées

La synthèse de ces séries de molécules constituera les deux chapitres suivants avec dans un premier temps la synthèse des hétérocycles qui occuperont le point de variation B (Chapitre 3), puis dans un second temps la synthèse, la fonctionnalisation et l'évaluation biologique des thiazolidinones (Chapitre 4).

Chapitre 3 :  
Synthèse des  
hétérocycles de départ



## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Dans ce chapitre, nous allons aborder la synthèse des différents composés hétérocycliques comportant une fonction amine primaire sur laquelle nous pourrions construire par la suite notre cycle thiazolidinone (Chapitre 4). Nous allons dans un premier temps nous intéresser à la synthèse des 3-aminothiophènes et 3-aminosélénophènes qui sont obtenus à partir de précurseurs communs, en utilisant une voie de synthèse courante au laboratoire. Des cétones énolisables commerciales sont converties en  $\beta$ -chloroacroléines (ou équivalents sous forme de perchlorates d'iminium) puis en  $\beta$ -chloroacrylonitriles qui sont alors cyclisés pour former un aminothiophène ou un aminosélénophène comportant une fonction ester qui est saponifiée puis décarboxylée (Schéma 1).<sup>3, 17, 138</sup>

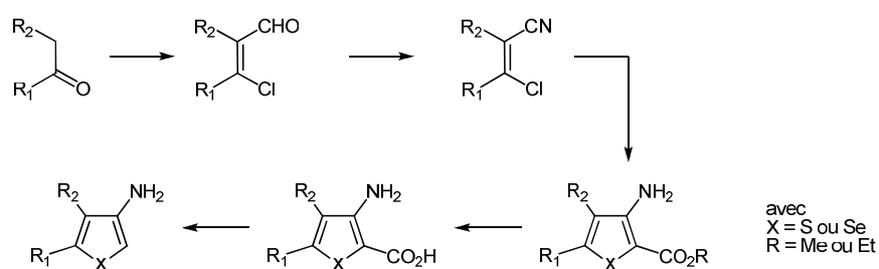


Schéma 1

Nous aborderons ensuite la synthèse de 2-aminothiéno[3,2-*d*]thiazoles et 2-aminosélénolo[3,2-*d*]thiazoles. Ces composés sont obtenus à partir des thiophènes ou sélénophènes précédents, dont les fonctions amines sont converties en isothiocyanates puis en thiourées primaires. La cyclisation de ces thiourées permet d'obtenir les bicycles voulus (Schéma 2).<sup>139</sup>

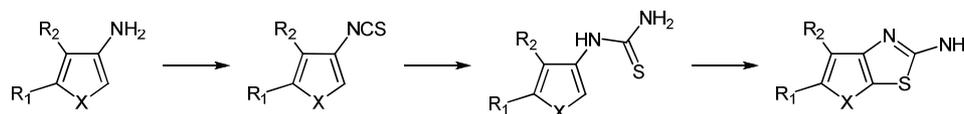


Schéma 2

<sup>138</sup> I. Abdillahi, G. Revelant, G. Kirsch *Synthesis* **2010**, 15, 2543-2546.

<sup>139</sup> G. Revelant, S. Hesse, G. Kirsch *Tetrahedron* **2011**, 67, 9352-9357.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Nous décrivons ensuite la synthèse d'un aminothiazole à partir de bromoacétophénone et de thiourée via la méthode classique de Hantzsch (Schéma 3).<sup>140</sup>

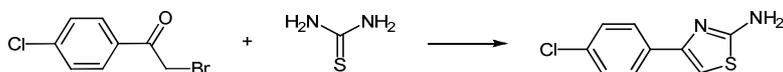


Schéma 3

Enfin, nous verrons la synthèse de 2-aminothiophènes à partir d'arylacétaldéhydes via la réaction de Gewald.<sup>141</sup> Ces arylacétaldéhydes sont préalablement préparés à partir des acides carboxyliques correspondants en utilisant une procédure en trois étapes que nous avons mise au point (Schéma 4).<sup>142</sup>

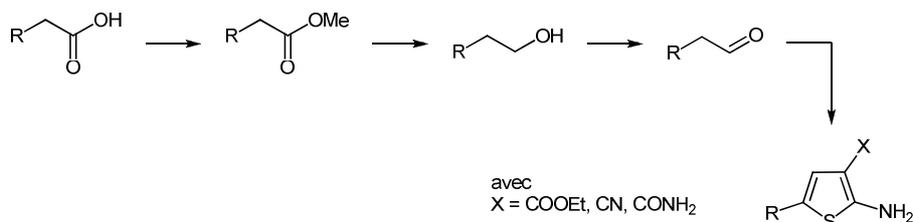


Schéma 4

Ces différents hétérocycles constitueront le point de départ de nos séries de thiazolidinones fonctionnalisées et correspondront à la variation au niveau de l'imine (Zone B (Figure 31)).

<sup>140</sup> A. Hantzsch *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1889**, 250, 257-273.

<sup>141</sup> K. Gewald, E. Schinke, H. Böttcher *Chem. Ber.* **1966**, 99, 94-100.

<sup>142</sup> G. Revelant, S. Dunand, S. Hesse, G. Kirsch *Synthesis* **2011**, 18, 2935-2940.

### I. Synthèse des 3-aminothiophènes et sélénophènes

#### 1. Synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle

Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, le motif thiophénique constitue un isostère classique du benzène. Les dérivés thiophéniques, et plus particulièrement ceux présentant une fonction amine en position 3, ont donc, depuis de nombreuses années, été utilisés en remplacement du cycle benzénique et incorporés dans un grand nombre de composés présentant des activités biologiques, comme par exemple des activités antimicrobiales<sup>143</sup> et antitumorales.<sup>16,144</sup>

##### a. Bibliographie

Plusieurs méthodes ont été décrites pour réaliser la synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle, qui nous permettront d'accéder aux 3-aminothiophènes souhaités. La première méthode décrite par Fiesselmann<sup>145</sup> fait intervenir une réaction de condensation entre un thioglycolate d'alkyle et un  $\alpha,\beta$ -dihalogénopropionitrile, en présence d'une base de type alcoolate. Elle permet d'obtenir des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle uniquement substitués en position 5. La synthèse de composés substitués sur toutes les positions est également réalisable par une méthode similaire, décrite un peu plus tard par Breliet et Teste (Schéma 5).<sup>146</sup>

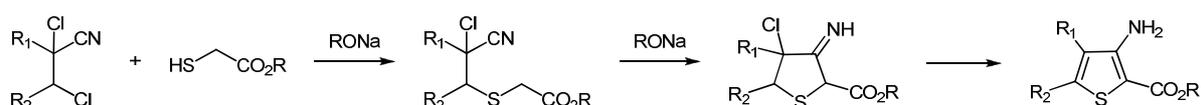


Schéma 5

Cependant, le coût élevé et la difficulté d'accès aux composés dihalogénés ont conduit à une modification de la méthode de Fiesselmann et à l'utilisation de dérivés halogénés d'acrylonitriles. Ainsi, Huddleston et Barker<sup>147</sup> ont décrit la synthèse, à partir de

<sup>143</sup> H. M. Aly, N. M. Saleh, H. A. Elhady *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4566-4572.

<sup>144</sup> R. Romagnoli, P. G. Baraldi, V. Remusat, M. D. Carrion, C. L. Cara, D. Preti, F. Fruttarolo, M. G. Pavani, M. A. Tabrizi, M. Tolomeo, S. Grimaudo, J. Balzarini, M. A. Jordan, E. Hamel *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6425-6428.

<sup>145</sup> H. Fiesselmann *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 377.

<sup>146</sup> J. Breliet, J. Teste *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2289-2295.

<sup>147</sup> P. R. Huddleston, J. M. Barker *Synth. Comm.* **1979**, *9*, 731-734.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

l' $\alpha$ -chloroacrylonitrile et de thioglycolate de méthyle, du 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle sans autres substituants (Schéma 6). Cette méthodologie a ensuite été appliquée par Gewald *et al.*<sup>148</sup> aux  $\beta$ -chloro- $\alpha$ -cyanoacrylonitriles afin de réaliser la synthèse de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle totalement substitués (Schéma 6).

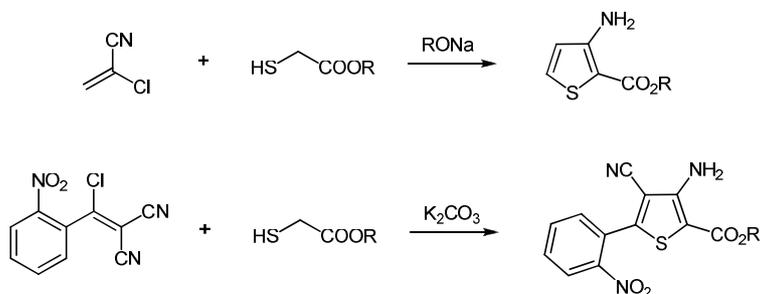


Schéma 6

Une autre méthode permet d'obtenir une plus grande variété au niveau du substituant en position 2, celui-ci restant néanmoins un groupement fonctionnel attracteur (cyano, carboxamide ...). En effet, cette méthode fait intervenir un halogénure activé par ce groupement attracteur et le sulfure de sodium. Ce dernier va réagir avec un  $\beta$ -chloroacrylonitrile pour former un  $\beta$ -cyanoéthiolate, qui va ensuite être alkylé par l'halogénure activé via une réaction de Gompper.<sup>149,150</sup> L'intermédiaire S-alkylé ainsi formé va enfin être converti en 3-aminothiophène par cyclisation de Thorpe-Ziegler (Schéma 7).<sup>151</sup>

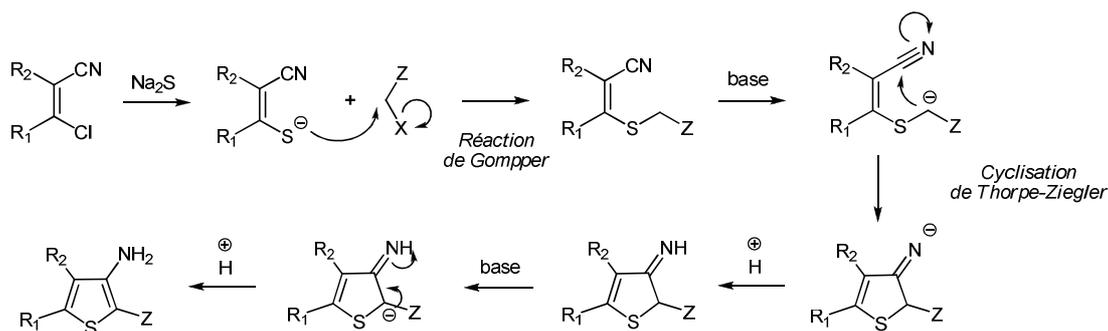


Schéma 7

<sup>148</sup> K. Gewald, U. Hain, E. Schindler *E. Ger. Pat.* **1981**, 146,952.

<sup>149</sup> R. Gompper *Angew. Chem.* **1961**, 73, 537-538.

<sup>150</sup> S. Gronowitz "Thiophene and its derivatives" John Wiley and Sons **1986**, 44, part 2, 656.

<sup>151</sup> K. Gewald, U. Hain *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 455-459.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Il existe donc de nombreuses voies permettant d'accéder aux 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle. Nous avons donc envisagé la synthèse de plusieurs exemples de ces composés, présentant principalement des substituants de type aromatiques en position 5, à partir des  $\beta$ -chloroacrylonitriles correspondants, issus de cétones énolisables commerciales.

### b. Préparation des perchlorates d'iminium de $\beta$ -chloroacroléine

Découvert en 1927, le réactif de Vilsmeier-Haack<sup>152</sup> permet de réaliser la chloroformylation d'une  $\alpha$ -méthylcétone, dans les conditions de la réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold, pour aboutir à la  $\beta$ -chloroacroléine correspondante avec de bons rendements (Schéma 8).

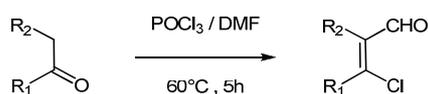


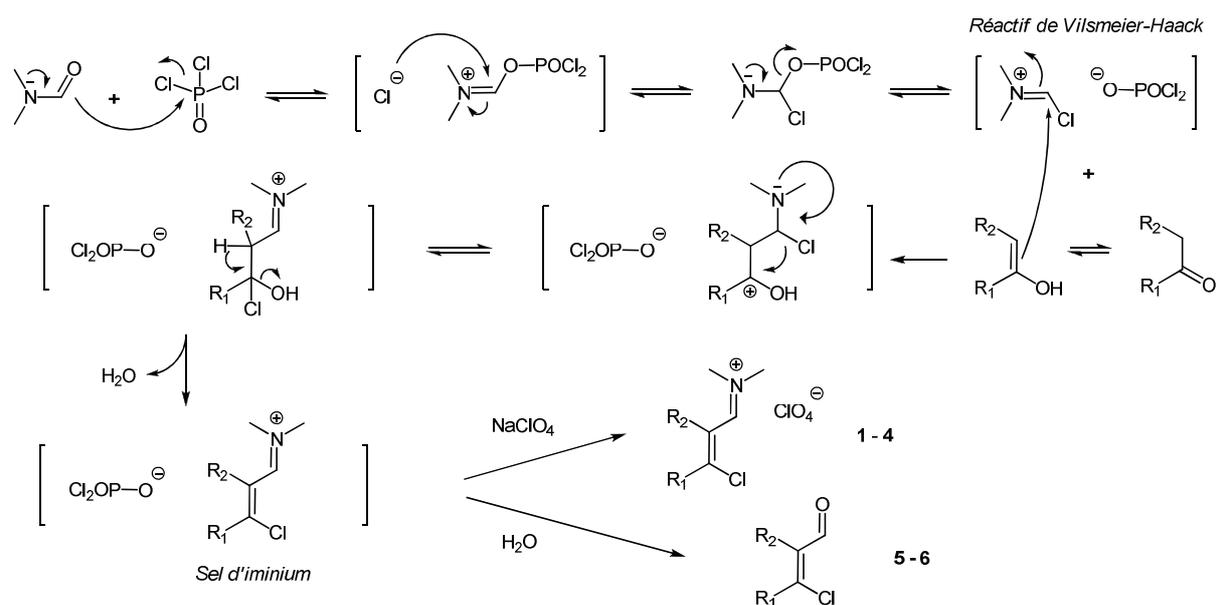
Schéma 8

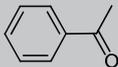
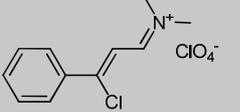
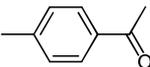
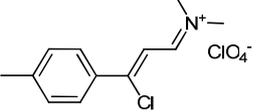
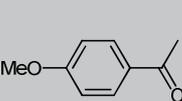
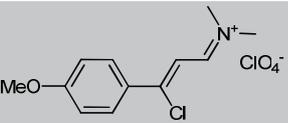
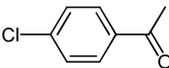
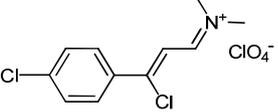
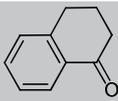
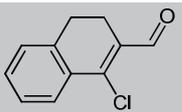
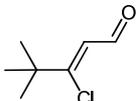
Le mécanisme de formation du réactif de Vilsmeier-Haack, à partir d'un mélange équimolaire d'oxychlorure de phosphore et de *N,N*-diméthylformamide, ainsi que celui de la réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold sont présentés ci-après (Schéma 9). Classiquement, le sel d'iminium formé en fin de réaction est hydrolysé pour donner la  $\beta$ -chloroacroléine. Cependant, il est également possible de traiter ce sel par une solution éthanolique de perchlorate de sodium afin de réaliser un échange entre l'anion dichlorophosphite ( $\text{POCl}_2\text{O}^-$ ) et l'anion perchlorate ( $\text{ClO}_4^-$ ) et d'isoler ainsi le perchlorate d'iminium. Ce sel présente l'avantage de précipiter beaucoup plus facilement que la  $\beta$ -chloroacroléine correspondante, tout en présentant une réactivité similaire vis-à-vis des étapes suivantes.

Nous avons donc réalisé la synthèse de six composés qui ont été isolés sous forme de perchlorate d'iminium, excepté les composés **5** et **6** qui ont été isolés après hydrolyse, suite à l'échec de la précipitation en présence de perchlorate de sodium. Les résultats de ces synthèses sont regroupés dans le tableau ci-après (Tableau 1).

<sup>152</sup> A. Vilsmeier, A. Haack *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen* **1927**, *60*, 119-122.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ



Cétone	Sel d'iminium ou β-chloroacroléine	Composé	Rendement (%)
		<b>1</b>	67
		<b>2</b>	68
		<b>3</b>	73
		<b>4</b>	63
		<b>5</b>	90
		<b>6</b>	71

**Tableau 1** Synthèse des perchlorates d'iminium ou des β-chloroacroléines à partir des cétones commerciales

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Une étude a été réalisée précédemment au sein de notre laboratoire afin de déterminer quel isomère se formait lors de la réaction. Il s'est avéré que lorsque le groupement  $R_2 = H$ , la forme prédominante est l'isomère Z alors que si le groupement  $R_2$  était plus encombrant, l'isomère E était formé préférentiellement.<sup>153</sup>

### c. Synthèse des $\beta$ -chloroacrylonitriles via les oximes des $\beta$ -chloroacroléines

Les oximes sont les intermédiaires permettant le passage d'un aldéhyde à un nitrile. En effet, plusieurs méthodes existent pour réaliser cette transformation (en une ou deux étapes) et toutes passent par la formation d'une oxime.

- Bibliographie

La méthode de Saednya<sup>154</sup> permet d'obtenir directement les  $\beta$ -chloroacrylonitriles à partir des  $\beta$ -chloroacroléines en plaçant ces dernières au reflux du toluène pendant plusieurs heures en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et de pyridine (Schéma 10). Néanmoins, dans plusieurs cas il a été nécessaire de compléter la réaction, qui s'arrêtait à l'oxime intermédiaire, par un reflux dans l'anhydride acétique.

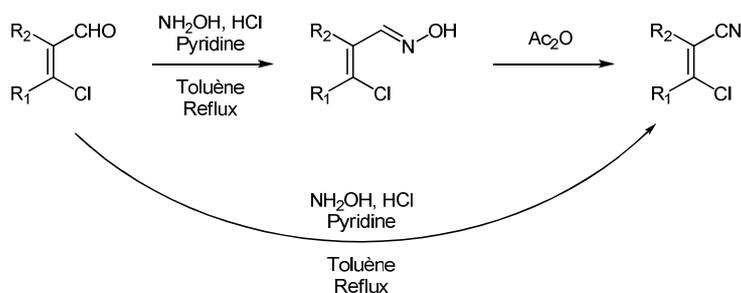


Schéma 10

Une méthode proche, faisant réagir les  $\beta$ -chloroacroléines avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le DMF ou la NMP à 120°C pendant plusieurs heures, a également été décrite par Yadav *et al.*<sup>155</sup> Là encore, les rendements sont très variables et la réaction reste dans la plupart des cas incomplète et s'arrête au niveau de l'oxime intermédiaire, qui doit alors être déshydratée par un autre procédé.

<sup>153</sup> D. Prim, A. Fuss, G. Kirsch, A. M. S. Silva *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1175-1180.

<sup>154</sup> A. Saednya *Synthesis* **1982**, 190-191.

<sup>155</sup> H. M. Sampath Kumar, B. V. Subba Reddy, P. Tirupathi Reddy, J. S. Yadav *Synthesis* **1999**, 586-587.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Enfin, une méthode décrite en 1983 par Liebscher et Hartmann a permis la synthèse de  $\beta$ -chloroacrylonitriles à partir des sels d'iminium (Schéma 11).<sup>156</sup> Même si la réaction semble cette fois être complète dans tous les cas, les rendements restent néanmoins assez moyens, variant de 42 à 67%.

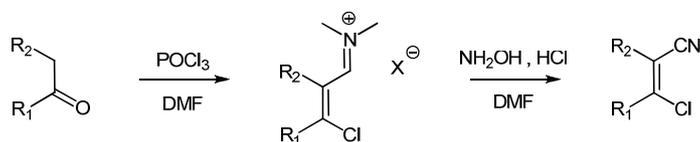


Schéma 11

### • Résultats

Afin d'éviter les résultats variables des méthodes de Saednya et de Yadav, et d'optimiser les rendements de nos réactions, nous avons effectué la synthèse des  $\beta$ -chloroacrylonitriles en deux étapes, c'est-à-dire en isolant l'oxime intermédiaire avant de réaliser sa déshydratation (Schéma 12).

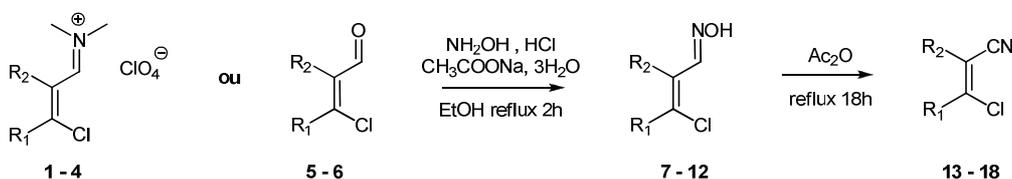


Schéma 12

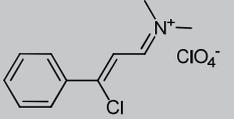
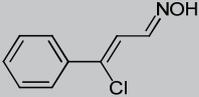
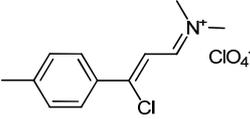
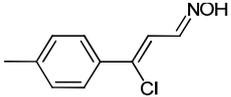
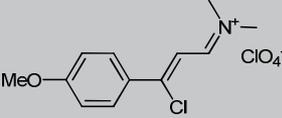
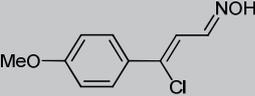
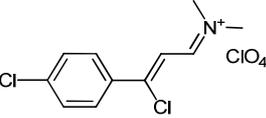
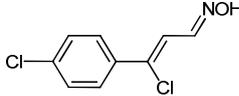
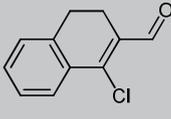
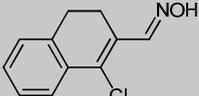
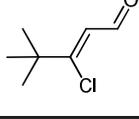
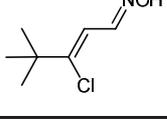
Les  $\beta$ -chloroacroléines ou les perchlorates d'iminium équivalents **1 – 6** sont mis en réaction avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base, comme l'acétate de sodium permettant la libération de l'hydroxylamine qui va alors venir se condenser sur l'aldéhyde (ou l'iminium).<sup>3, 156, 157</sup>

Les oximes **7 - 12** sont ainsi obtenues avec de très bons rendements (Tableau 2) et une très grande pureté, permettant ainsi de réaliser les étapes suivantes sans purification.

<sup>156</sup> J. Liebscher, B. Neumann, H. Hartmann *J. Prakt. Chem.* **1983**, 325, 915-918.

<sup>157</sup> Vo-Quang. *Ann. Chim. (Paris)* **1962**, 7, 795.

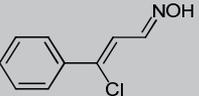
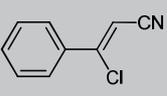
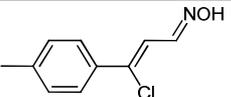
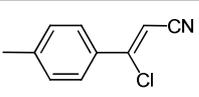
## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Sel d'iminium ou $\beta$ -chloroacroléine	Oxime	Composé	Rendement (%)
		<b>7</b>	86
		<b>8</b>	97
		<b>9</b>	83
		<b>10</b>	99
		<b>11</b>	96
		<b>12</b>	71

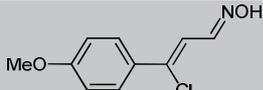
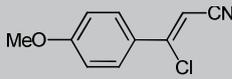
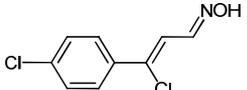
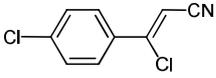
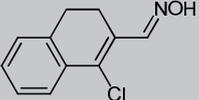
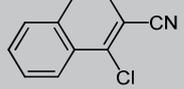
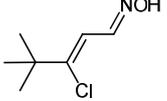
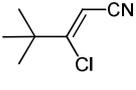
**Tableau 2** Synthèse des oximes des  $\beta$ -chloroacroléines

Les oximes préparées sont alors déshydratées en présence d'anhydride acétique au reflux pendant 18h pour donner les  $\beta$ -chloroacrylonitriles **13 - 18**.

Les rendements obtenus sont moyens à très bons (Tableau 3) et les produits synthétisés présentent en RMN une pureté suffisante à la poursuite des synthèses sans étape de purification.

Oxime	$\beta$ -Chloroacrylonitrile	Composé	Rendement (%)
		<b>13</b>	95
		<b>14</b>	96

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

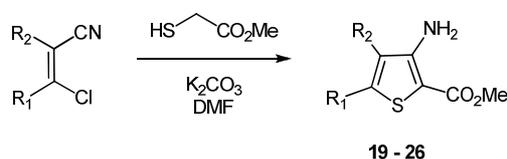
Oxime	β-Chloroacrylonitrile	Composé	Rendement (%)
		<b>15</b>	95
		<b>16</b>	96
		<b>17</b>	95
		<b>18</b>	65

**Tableau 3** Synthèse des β-chloroacrylonitriles

Nous avons ainsi synthétisé six β-chloroacrylonitriles qui nous ont servi de précurseurs pour la synthèse des 3-aminothiophènes et des 3-aminosélénophènes.

### **d. Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle**

La synthèse de ces thiophènes a donc été réalisée à partir des β-chloroacrylonitriles **13 – 18**. Ces derniers sont mis en solution dans le DMF en présence de thioglycolate de méthyle et de carbonate de potassium pour former un intermédiaire S-alkylé (réaction de Gompper) qui est ensuite cyclisé (Schéma 13). Cette méthode a également été appliquée à deux produits commerciaux, le 2-chlorobenzonitrile et le 2-chloro-5-nitrobenzonitrile.



**Schéma 13**

Nous avons ainsi obtenu les 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle **19 -26** avec des rendements moyens à très bons (Tableau 4), avec là encore une pureté suffisante pour poursuivre nos synthèses sans purification complémentaire.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

$\beta$ -Chloroacrylonitrile	Thiophène	Composé	Rendement (%)
		<b>19</b>	80
		<b>20</b>	84
		<b>21</b>	47
		<b>22</b>	60
		<b>23</b>	55
		<b>24</b>	60
		<b>25</b>	21
		<b>26</b>	93

**Tableau 4** Synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle

### 2. Synthèse des 3-aminosélénophène-2-carboxylates d'alkyle

En dépit d'une proximité évidente avec les dérivés thiophéniques, les sélénophènes sont nettement moins décrits que leurs analogues soufrés. Ceci peut être imputé à la mauvaise réputation du sélénium, qui a longtemps été considéré comme un composé toxique. Malgré cela, l'intérêt porté aux dérivés séléniés va en augmentant depuis un demi-siècle,<sup>158, 159, 160</sup>

<sup>158</sup> a) H. Rheinboldt. "Methoden der organischen chemie, schwefel-, selen-, tellur-vrebindungen." Thieme Verlag **1967**, Vol. IX. b) G. Kirsch, E. Perspicace, S. Hesse "Selenium and Tellurium Chemistry" Springer **2011** Chap 10.

<sup>159</sup> K. B. Sharpless, K. M. Gordon, R. F. Lauer, D. W. Patrick, S. P. Singer, M. W. Young *Chemica Scripta* **1975**, *84*, 9-13.

<sup>160</sup> G. Mughesh, W. W. Du Mont, H. Sies *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125-2179.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

notamment dans le domaine des molécules à activité biologique.<sup>161</sup> Ainsi, plusieurs composés séléniés ont montré des activités anti-oxydantes,<sup>162</sup> antivirales,<sup>163</sup> antitumorales,<sup>164</sup> ...

### a. Bibliographie

Plusieurs voies de synthèse permettent d'accéder aux 3-aminosélénophènes :

- Une première méthode développée par Dyachenko *et al.*<sup>165</sup> leur a permis d'obtenir des 3-aminosélénophéno[2,3-*b*]pyridines à partir de 3-cyano-1,4-dihydropyridine-2-sélénolates<sup>166</sup> ou des 2-sélénoxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonitriles (Schéma 14).<sup>167</sup>

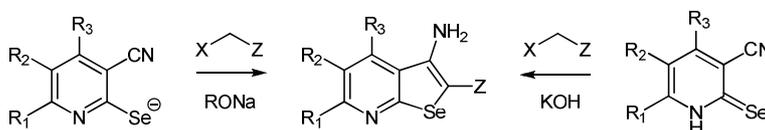


Schéma 14

- Un peu plus tard, Gewald *et al.*<sup>151</sup> ont réalisé la synthèse de 3-aminosélénophènes totalement substitués à partir de  $\alpha$ -chlorobenzylidènemalononitriles, d'halogénures activés et de sélénure de sodium généré *in situ* (Schéma 15). Une méthode proche a été utilisée au laboratoire par Geoffroy Sommen pour la préparation de sélénophènes à partir de cétènes dithioacétals (Schéma 15).<sup>2</sup>

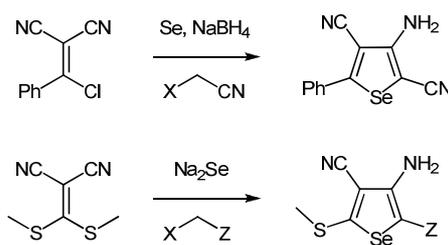


Schéma 15

<sup>161</sup> M. P. Rayman *Lancet* **2000**, 356, 233-241.

<sup>162</sup> D. Plano, Y. Baquedano, E. Ibanez, I. Jimenez, J. A. Palop, J. E. Spallholz, C. Sanmartin *Molecules* **2010**, 15, 7292-7312.

<sup>163</sup> D. Deidda, G. Lampis, C. Maullu, R. Pompei, F. Isaia, V. Lippolis, G. Verani *Pharm. Res.* **1997**, 36, 193-197.

<sup>164</sup> M. Wu, M. M. Kang, N. W. Schoene, W.-H. Cheng *J. Biol. Chem.* **2010**, 16, 12055-12062.

<sup>165</sup> Y. A. Sharanin, V. Y. Mortikov, V. P. Litvinov, A. M. Shestopalov, V. K. Promonenkov, V. D. Dyachenko *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1984**, 5, 708.

<sup>166</sup> V. D. Dyachenko, Y. A. Sharanin *Zhurnal Obshchei Khimii* **1991**, 61, 948-951.

<sup>167</sup> V. P. Litvinov, V. Y. Mortikov, Y. A. Sharanin, A. M. Shestopalov *Synthesis* **1985**, 98.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

La présence d'un séléniure, généré *in situ* ou ajouté au milieu réactionnel, est nécessaire pour chacune de ces méthodes. Ce séléniure peut être obtenu par réduction du sélénium élémentaire par différents procédés,<sup>168, 169, 170</sup> la plus utilisée dans notre laboratoire restant celle permettant de récupérer le séléniure de sodium par filtration sous argon.<sup>171</sup>

Ainsi, en utilisant ce séléniure de sodium, à la place du sulfure de sodium, dans la méthode décrite précédemment pour la synthèse des thiophènes, il a été possible de réaliser la synthèse de 3-aminosélénophènes.<sup>172</sup> L'application de cette méthodologie aux  $\beta$ -chloroacrylonitriles, d'après les travaux de David Thomae,<sup>173</sup> nous a permis de réaliser la synthèse de plusieurs 3-aminosélénophène-2-carboxylates d'alkyle portant un substituant de type aromatique en position 5.

### b. Synthèse des 3-amino-5-arylsélénophène-2-carboxylates d'éthyle

Le séléniure de sodium fraîchement préparé est filtré et mis rapidement en solution dans le DMF. Le  $\beta$ -chloroacrylonitrile est alors ajouté pour former le séléniolate, qui réagit ensuite avec le bromoacétate d'éthyle pour former l'intermédiaire Se-alkylé. L'addition d'éthanolate de sodium permet alors de réaliser la cyclisation de Thorpe-Ziegler (Schéma 16).

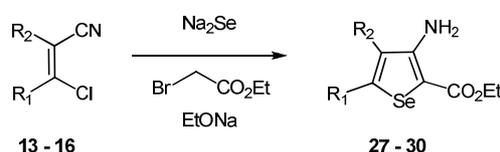


Schéma 16

Comme dans le cas des dérivés thiophéniques, nous avons obtenu les 3-aminosélénophène-2-carboxylates d'éthyle **27 – 30** avec des rendements moyens à bons (Tableau 5) et avec une pureté ne nécessitant pas de purification supplémentaire.

<sup>168</sup> L. Brandsma, H. Wijers *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1963**, 82, 68-74.

<sup>169</sup> D. L. Klayman, T. S. Griffin *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 197-199.

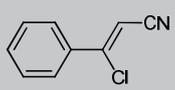
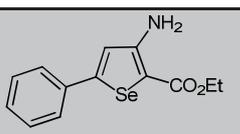
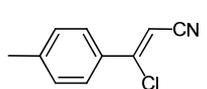
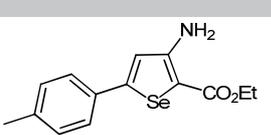
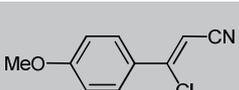
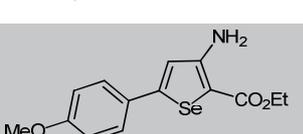
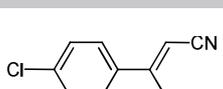
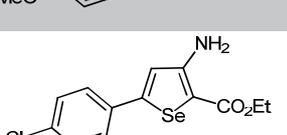
<sup>170</sup> J. Bergman, L. Engman *Synthesis* **1980**, 569.

<sup>171</sup> V. D. Dyachenko, Y. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, L. A. Rodninovskaya, A. V. Turov *J. Gen. Chem. USSR* **1990**, 60, 2131.

<sup>172</sup> P. Cagniant, P. Perin, G. Kirsch *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques* **1974**, 278, 1201-1203.

<sup>173</sup> D. Thomae, J. C. Rodriguez Dominguez, G. Kirsch, P. Seck *Tetrahedron* **2008**, 64, 3232-3235.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

β-Chloroacrylonitrile	Sélénophène	Composé	Rendement (%)
		<b>27</b>	50
		<b>28</b>	43
		<b>29</b>	45
		<b>30</b>	80

**Tableau 5** Synthèse des 3-aminosélénophène-2-carboxylates d'éthyle

### 3. Synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes

Afin d'obtenir les 3-aminothiophènes et les 3-aminosélénophènes (non substitués en position 2) qui nous intéressent, nous avons envisagé une voie de synthèse en deux étapes permettant de cliver le groupement ester présent sur nos hétérocycles **19 – 30** (Schéma 17). Dans un premier temps, cette fonction ester est saponifiée par la potasse pour former l'acide carboxylique correspondant, puis ce groupement acide est éliminé par décarboxylation.

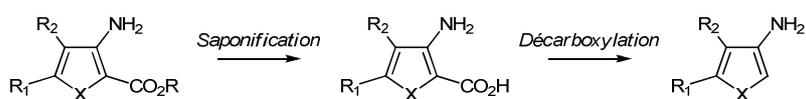


Schéma 17

#### a. Saponification des 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxylates d'alkyle

L'hydrolyse de la fonction ester est réalisée dans les conditions classiques de saponification (Schéma 18). L'ester est mis en solution dans l'alcool correspondant puis le mélange est porté au reflux après l'addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium. La neutralisation du milieu en fin de réaction a été réalisée par l'acide o-phosphorique afin d'éviter la formation d'un sel au niveau de la fonction amine et la solubilisation du produit.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

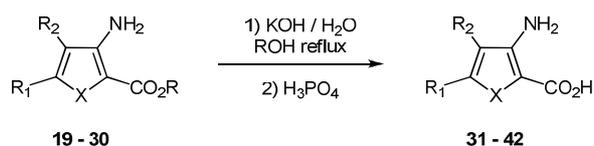


Schéma 18

Les acides 3-aminothiophène/sélenophène-2-carboxyliques **31** – **42** sont ainsi obtenus purs par simple filtration et avec de très bons rendements (Tableau 6). Le composé **36** n'a cependant pas pu être isolé car la réaction de décarboxylation se produit en même temps que la saponification.

Ester	Acide carboxylique	Composé	Rendement (%)
		<b>31</b>	81
		<b>32</b>	88
		<b>33</b>	83
		<b>34</b>	70
		<b>35</b>	80
		<b>36</b>	/
		<b>37</b>	90
		<b>38</b>	95
		<b>39</b>	88

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

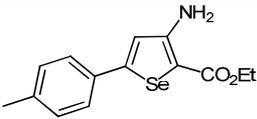
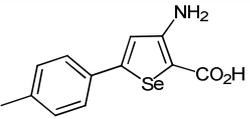
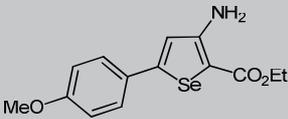
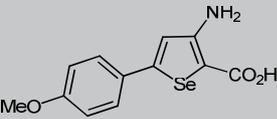
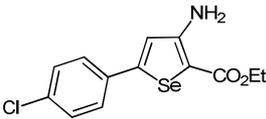
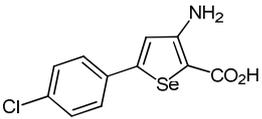
Ester	Acide carboxylique	Composé	Rendement (%)
		<b>40</b>	88
		<b>41</b>	95
		<b>42</b>	78

Tableau 6 Synthèse des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques

### b. Décarboxylation des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques

Plusieurs méthodes permettant la décarboxylation des composés aromatiques, hétérocycliques et plus particulièrement des dérivés thiophéniques ont déjà été décrites.

La méthode la plus couramment utilisée consiste à faire chauffer une solution d'acide carboxylique dans la quinoléine en présence de cuivre.<sup>174</sup> Cependant, l'élimination de la quinoléine requiert des lavages en conditions acides qui sont incompatibles avec la fonction amine présente sur nos composés. Nous avons donc utilisé la méthode décrite par Huddleston<sup>175</sup> qui permet la décarboxylation des dérivés thiophéniques par chauffage à 40°C dans le propanol en présence d'acide oxalique anhydre (Schéma 19).

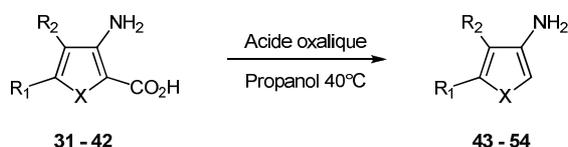


Schéma 19

Cette méthode nous a permis de réaliser la décarboxylation des composés **31 – 42** avec des rendements très satisfaisants (Tableau 7).

Comme nous l'avons déjà signalé précédemment, le composé **48** a été isolé directement lors de l'étape de saponification.

<sup>174</sup> T. Cohen, R. A. Schambach *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *10*, 3189-3190.

<sup>175</sup> P. R. Huddleston, J. M. Baker *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3729.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

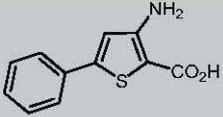
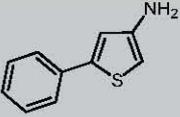
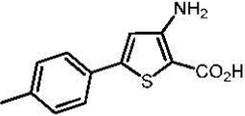
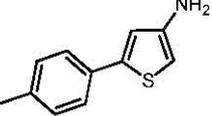
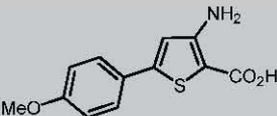
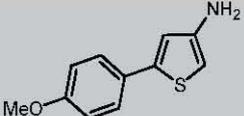
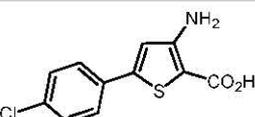
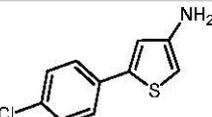
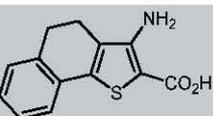
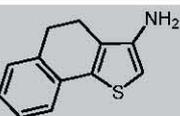
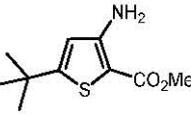
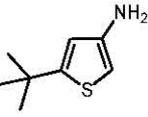
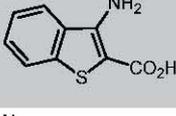
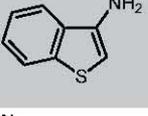
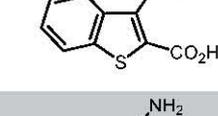
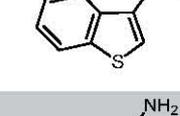
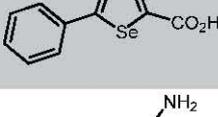
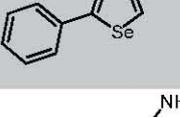
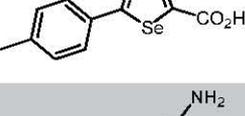
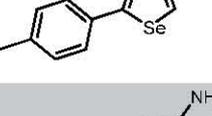
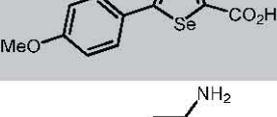
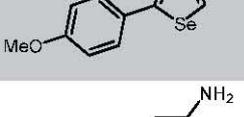
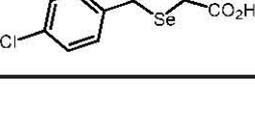
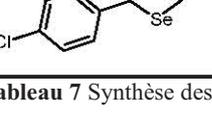
Acide carboxylique	Aminothiophène ou sélénothiophène	Composé	Rendement (%)
		43	99
		44	98
		45	98
		46	97
		47	90
		48	52
		49	60
		50	92
		51	71
		52	92
		53	81
		54	91

Tableau 7 Synthèse des 3-aminothiophènes/sélénothiophènes

Nous avons donc réalisé la synthèse d'une série de 3-aminothiophènes et de 3-aminosélénophènes dépourvus de substituant en position 2. Ces composés vont nous servir de produits de départ à la fois dans le développement des thiazolidin-4-ones que nous verrons plus loin, mais aussi dans la synthèse d'autres composés hétérocycliques de départ.

### II. Synthèse des 2-aminothiéno/sélénolo[3,2-*d*]thiazoles

Les benzothiazoles constituent un motif important en chimie hétérocyclique. Ils ont en effet été décrits comme présentant de nombreuses activités biologiques<sup>176, 177, 178</sup> et notamment des activités anti-tumorales.<sup>179, 180</sup>

Etant donné l'importance de ces structures et dans le prolongement de notre démarche d'isostérie entre le benzène et le thiophène/sélénophène, nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés thiéno[3,2-*d*]thiazoliques, comportant une fonction amine primaire qui nous permettra par la suite de construire notre cycle thiazolidinone. Deux voies de synthèse sont possibles pour obtenir ce type de bicycles condensés : soit la création du cycle thiazolique sur le dérivé thiophénique,<sup>181</sup> soit la construction du second hétérocycle sur le composé thiazolique.<sup>182</sup> Ayant à notre disposition un grand nombre de dérivés thiophéniques et sélénophéniques, nous nous sommes donc logiquement intéressés préférentiellement à la première méthode.

---

<sup>176</sup> F. Delmas, A. Avellaneda, C. Di Giorgio, M. Robin, E. De Clercq, P. Timon-David, J.-P. Galy *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 685-690.

<sup>177</sup> M. S. Yar, Z. H. Ansari *Acta Polonia Pharm. Drug. Res.* **2009**, *66*, 387-392.

<sup>178</sup> H. Moreno-Diaz, R. Villalobos-Molina, R. Ortiz-Andrade, D. Diaz-Coutin, J. L. Medina-Franco, S. P. Webster, M. Binnie, S. Estrada-Soto, M. Ibarra-Barajas, I. Leon-Rivera, G. Navarrete-Vazquez *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2871-2877.

<sup>179</sup> G. Wells, T. D. Bradshaw, P. Diana, A. Seaton, D.-F. Shi *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 513-515.

<sup>180</sup> S. H. L. Kok, R. Gambari, C. H. Chui, M. C. W. Yuen, E. Lin, R. S. M. Wong, F. Y. Lau, G. Y. M. Cheng, W. S. Lam, S. H. Chan, K. H. Lam, C. H. Cheng, P. B. S. Lai, M. W. Y. Yu, F. Cheung, J. C. O. Tang, A. S. C. Chan *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3626.

<sup>181</sup> N. I. Astrakhantseva, P. I. Abramenko *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1975**, 1907.

<sup>182</sup> I. Y. A. Kvitko, R. V. Khozeeva, N. S. Fedorova, V. A. Smirnova, A. V. El'tsov *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1979**, 474.

### 1. Bibliographie

Plusieurs méthodes permettant la fusion d'un cycle thiazolique et d'un cycle thiophénique ont déjà été décrites, principalement basées sur celles utilisées dans la synthèse des benzothiazoles. Ces méthodes diffèrent notablement en fonction des substituants initialement présents sur le thiophène.

Une première méthode décrite par Abramenko *et al.*<sup>183</sup> en 1970 consiste à former, à partir d'un 2-aminothiophène-3-ol, l'amide correspondant qui est ensuite cyclisé en présence de  $P_2S_5$  (Schéma 20), avec cependant un rendement assez faible, de l'ordre de 7%. Cette méthode de cyclisation a également été utilisée par la même équipe sur les dérivés halogénés en position 3 (Schéma 20), avec cette fois des rendements avoisinant les 40%.<sup>184</sup>

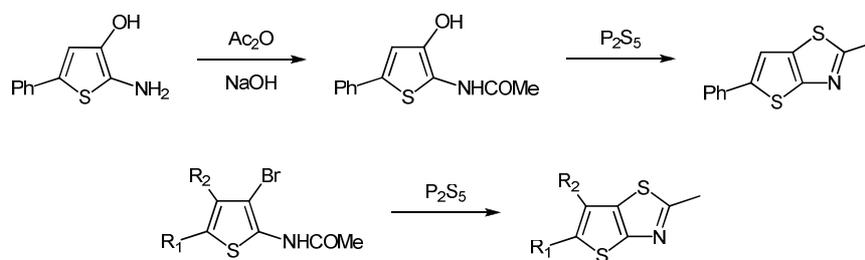


Schéma 20

La présence d'un groupement halogène à proximité d'un groupement nitro a également été utilisée. D'une part, les 3-bromo-2-nitrothiophènes peuvent constituer des produits de départ pour l'accès à des 2-aminothiéo[2,3-*d*]thiazoles, via une étape de thiocyanation en position 3 (Schéma 21), avec des rendements très variables, de 17 à 87%.<sup>185</sup> D'autre part, les 2-chloro-3-nitrothiophènes ont été utilisés comme précurseurs pour la synthèse de 2-mercaptothiéo[3,2-*d*]thiazoles via la formation d'un pont disulfure entre les positions 2 de deux cycles (Schéma 21).<sup>186</sup>

<sup>183</sup> P. I. Abramenko, V. G. Zhiryakov *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1970**, 1624.

<sup>184</sup> P. I. Abramenko, T. K. Ponomareva, G. P. Priklonskikh *Zh. Vses. Khim. Obshch.* **1978**, 23, 711.

<sup>185</sup> P. Stanetty, T. Dvorak, M. D. Mihovilovic *Arkivoc* **2001**, 1128.

<sup>186</sup> N. I. Astrakhantseva, V. G. Zhiryakov, P. I. Abramenko *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1975**, 1607.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

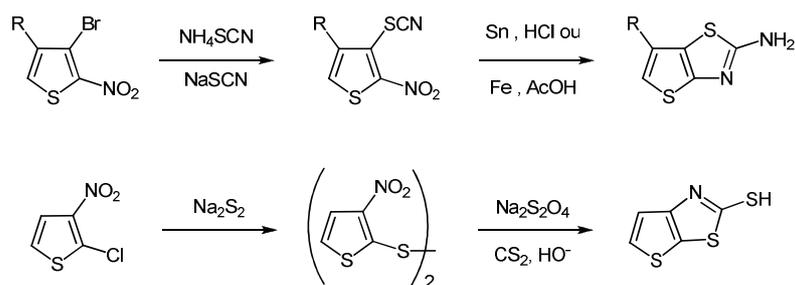


Schéma 21

Etant donné les composés précédemment synthétisés (3-aminothiophènes et 3-aminosélenophènes non substitués en position 2), les méthodes ne nécessitant pas d'autres groupements que la fonction amine nous ont plus particulièrement intéressé. Une première méthode décrite par Shvedov *et al.*<sup>187</sup> fait également intervenir une étape de thiocyanation, mais cette fois, sans nécessité d'avoir un groupement halogène sur le composé (Schéma 22).

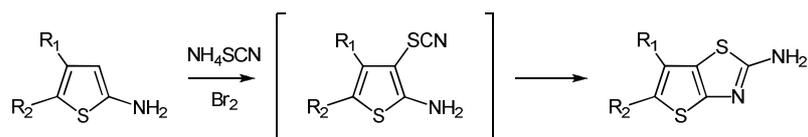


Schéma 22

Les autres méthodes font intervenir des intermédiaires de type isothiocyanates, thiourées ou thioamides, qui sont ensuite cyclisés soit en présence de dibrome dans des conditions acides<sup>188</sup> ou basiques (Schéma 23),<sup>189</sup> soit plus classiquement, en utilisant les conditions de cyclisation de Jacobsen<sup>190</sup> qui font intervenir l'hexacyanoferrate de potassium en milieu basique (Schéma 23).

<sup>187</sup> V. I. Shvedov, I. A. Kharizomenova, A. N. Grinev *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1974**, 1204.

<sup>188</sup> L. Grehn *J. Het. Chem.* **1978**, 15, 81.

<sup>189</sup> J. Metzger, H. Plank *Chim. Ind(Milan)* **1956**, 75, 929.

<sup>190</sup> P. Jacobsen *Chem. Ber.* **1886**, 19, 1067.

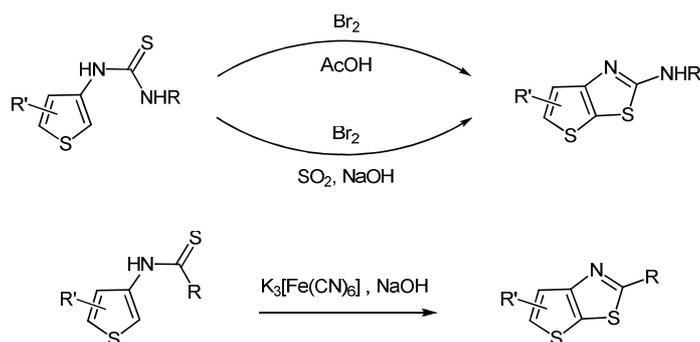


Schéma 23

C'est ce type de voie de synthèse que nous avons choisi d'utiliser pour réaliser la synthèse de nos 2-aminothiéno/sélénolo[3,2-*d*]thiazoles car les isothiocyanates nécessaires à cette méthodologie interviennent également dans d'autres synthèses que nous aborderons plus loin dans ce manuscrit. Nous avons donc, à partir des 3-aminothiophènes/sélénophènes obtenus précédemment, synthétisé les isothiocyanates correspondants qui sont ensuite convertis en thiourées primaires. Ces thiourées sont enfin cyclisées suivant une méthode de type Jacobsen pour donner les composés attendus.

### 2. Synthèse des 3-isothiocyanatothiophènes/sélénophènes

Deux méthodes sont très majoritairement utilisées pour synthétiser les isothiocyanates à partir des amines correspondantes<sup>191, 192</sup> : l'une consiste à faire réagir l'amine avec du sulfure de carbone en présence de triéthylamine, l'autre, que nous avons utilisée, fait intervenir le thiophosgène en présence d'une base.

Les amines primaires sont mises en solution dans le chloroforme et réagissent avec le thiophosgène pour former des chlorures de thiocarbamoyles très instables qui se transforment directement en isothiocyanates en perdant une molécule d'acide chlorhydrique qui sera captée par le bicarbonate de sodium (Schéma 24). Cette réaction permet d'obtenir les isothiocyanates désirés **55** – **65** très rapidement mais avec des rendements assez variables (Tableau 8).

<sup>191</sup> N. Sun, B. Li, J. Shao, W. Mo, B. Hu, Z. Shen, X. Hu *J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 61-70.

<sup>192</sup> A. Santagati, J. Longmore, S. Guccione, T. Langer, E. Tonnel, M. Modica, M. Santagati, L. Monsù-Scolaro, F. Russo *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 973.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

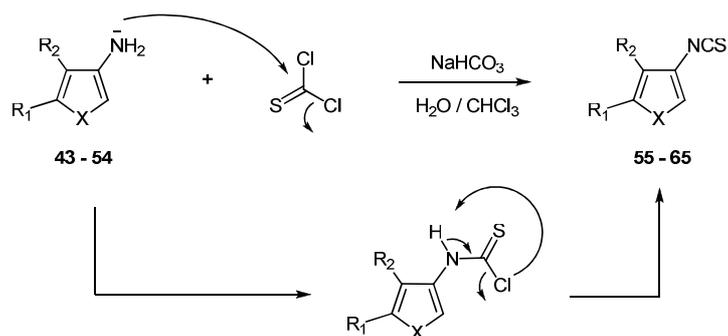


Schéma 24

Aminothiophène ou sélénophène	Isothiocyanate	Composé	Rendement (%)
		55	40
		56	58
		57	80
		58	60
		59	62
		60	36
		61	60
		62	57

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

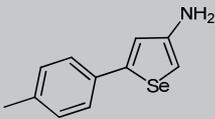
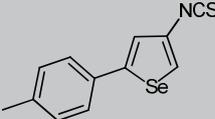
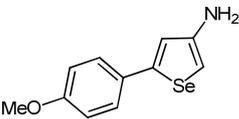
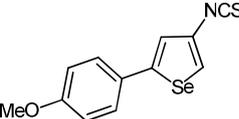
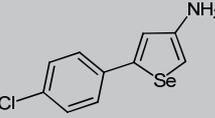
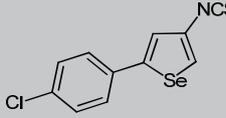
Aminothiophène ou sélénothiophène	Isothiocyanate	Composé	Rendement (%)
		<b>63</b>	95
		<b>64</b>	68
		<b>65</b>	62

Tableau 8 Synthèse des 3-isothiocyanatothiophènes/sélénothiophènes

### 3. Synthèse des thiourées monosubstituées

A partir d'isothiocyanates, la méthode communément utilisée pour la synthèse de thiourées consiste à mettre en solution l'isothiocyanate et une amine dans un solvant pendant plusieurs heures, sans nécessairement recourir à un chauffage.<sup>193</sup>

La thiourée que nous souhaitons obtenir étant la thiourée monosubstituée, nous avons donc utilisé une solution d'ammoniaque comme amine, que nous avons mise en présence des isothiocyanates précédemment synthétisés dans le dichlorométhane pendant une vingtaine d'heures (Schéma 25). L'addition nucléophile de l'ammoniaque sur la fonction isothiocyanate permet d'obtenir les thiourées **66** – **73** avec des rendements bons à très bons, de 47 à 87% (Tableau 9).

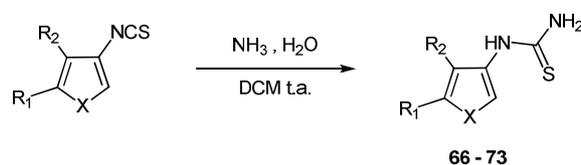
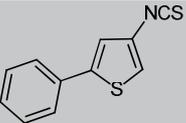
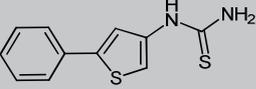
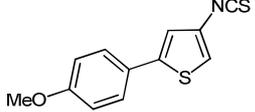
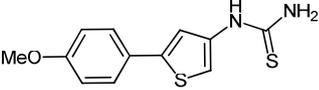
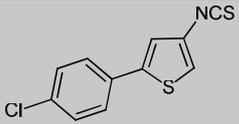
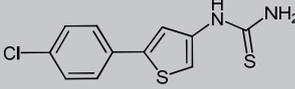
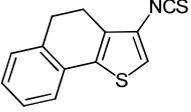
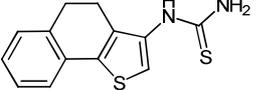
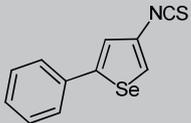
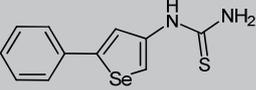
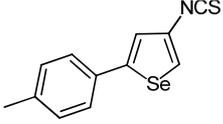
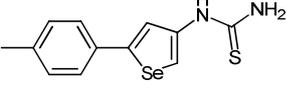
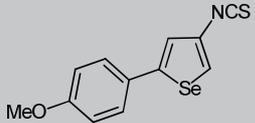
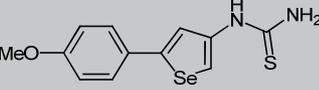
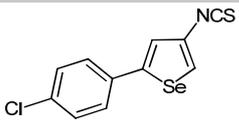
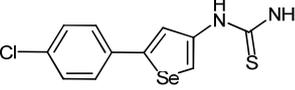


Schéma 25

<sup>193</sup> Par exemple : A. B. Robert, A. P. David *Org. Lett.* **2000**, 20, 3237-3240.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Isothiocyanate	Thiourée	Composé	Rendement (%)
		<b>66</b>	86
		<b>67</b>	64
		<b>68</b>	77
		<b>69</b>	87
		<b>70</b>	47
		<b>71</b>	62
		<b>72</b>	81
		<b>73</b>	61

**Tableau 9** Synthèse des thiourées monosubstituées

Au cours de nos travaux, nous nous sommes également intéressés à une méthode décrite par Saeed *et al.*<sup>194</sup> permettant de synthétiser, à partir de dérivés d'aniline, les thiourées primaires correspondantes par simple reflux dans l'acide chlorhydrique concentré en présence de thiocyanate d'ammonium. Appliquée à nos 3-aminothiophènes ou 3-aminosélénophènes, celle-ci aurait pu nous permettre d'obtenir directement les thiourées souhaitées, sans utilisation de thiophosgène.

<sup>194</sup> S. Saeed, N. Rashid, P. G. Jones, M. Ali, R. Hussain *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 3, 221-227.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Nous avons donc tenté d'effectuer la synthèse de **67** à partir de **45** en utilisant ce mode opératoire. Cependant, les analyses RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  réalisées sur le produit isolé se sont révélées différentes de celles obtenues avec le produit issu de l'isothiocyanate **57**, même si une relative proximité entre les deux spectres a pu être observée. Cette similitude, combinée avec les résultats obtenus en HRMS montrant une masse moléculaire identique pour les deux produits, nous a conduit à considérer le produit de cette deuxième voie de synthèse comme étant l'isomère **74** du composé **67** attendu (Schéma 26)<sup>139</sup>.

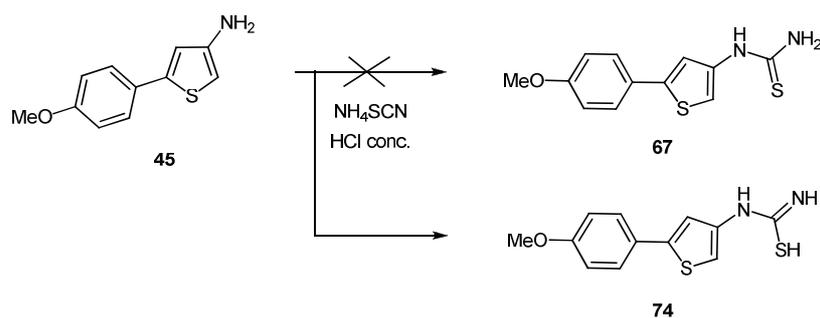


Schéma 26

En effet, sur la RMN  $^1\text{H}$ , les différences de signaux sont observées uniquement sur les pics correspondants aux protons fixés sur les hétéroatomes, les autres signaux (méthoxy et aromatiques) restant très similaires. Le spectre du composé **67** présente un pic à 9,82 ppm correspondant au proton  $-\text{NH}$ , qui n'est pas observé sur le spectre du composé **74**, pour lequel nous avons observé à la place deux signaux intégrant pour un proton à 8,23 et 10,48 ppm.

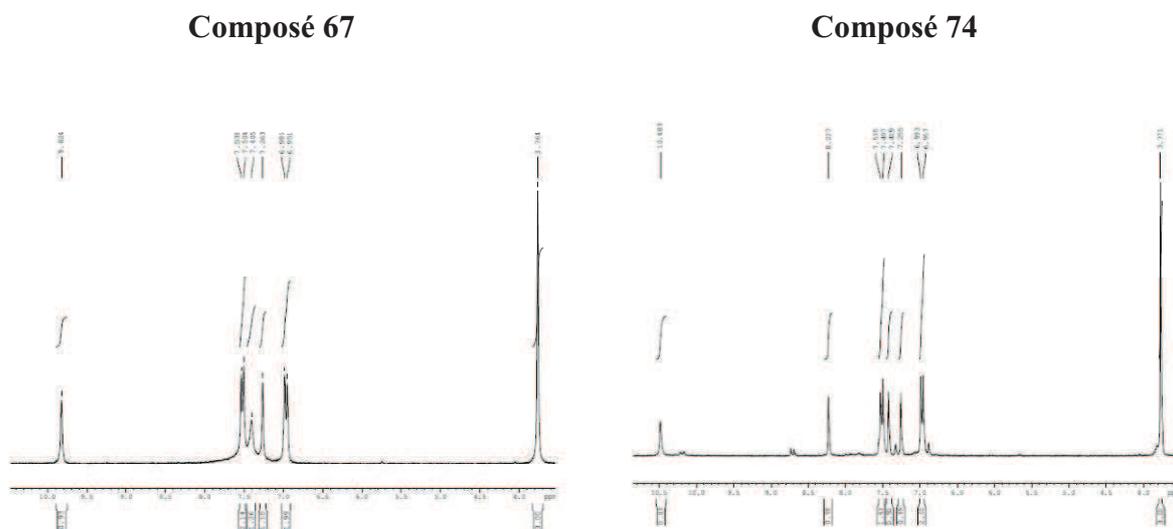


Figure 32 Spectres RMN  $^1\text{H}$  des isomères obtenus

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  montrent également un très grand nombre de pics identiques, excepté un pic à 180,5 ppm (correspondant au C=S) pour le composé **67**, remplacé par un autre à 159,1 ppm (correspondant au C=N) pour le composé **74**.

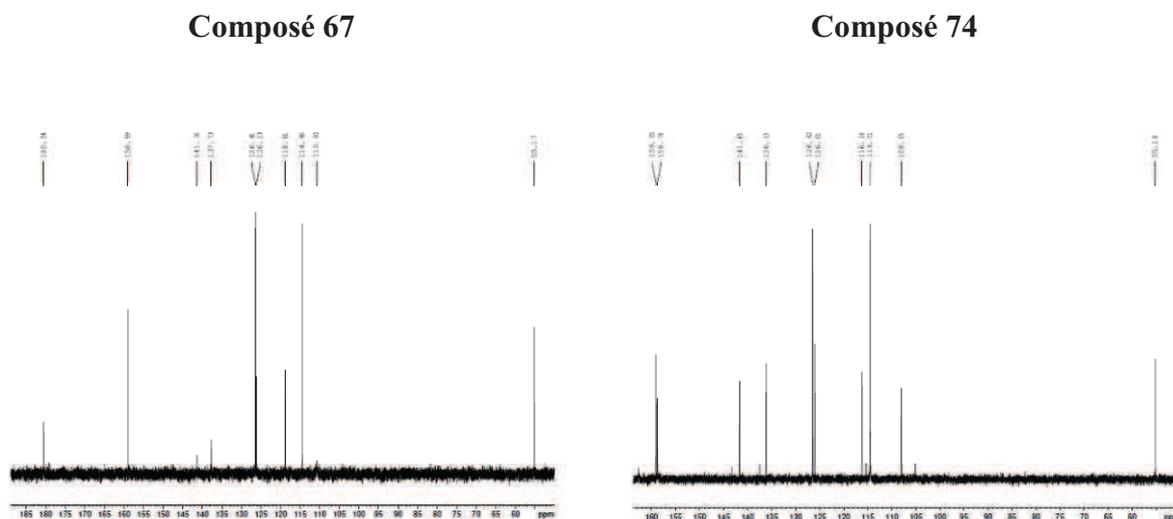


Figure 33 Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  obtenus pour les deux isomères

Des analyses infrarouges ont également été réalisées et abondent dans le même sens car si le spectre IR du composé **67** présente les pics caractéristiques de la thiourée primaire ( $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{C}=\text{S}$ ), ils sont absents sur celui du produit de l'autre voie de synthèse et remplacés par un important pic à  $1653\text{ cm}^{-1}$  pouvant correspondre au  $\text{C}=\text{N}$ .

Cette méthodologie de synthèse, décrite pour la synthèse de thiourées primaires dérivées de l'aniline, n'a donc pas pu être appliquée à nos 3-aminothiophènes pour synthétiser les composés que nous avons envisagés.

### 4. Synthèse des 2-aminothiéno/sélénolo[3,2-d]thiazoles

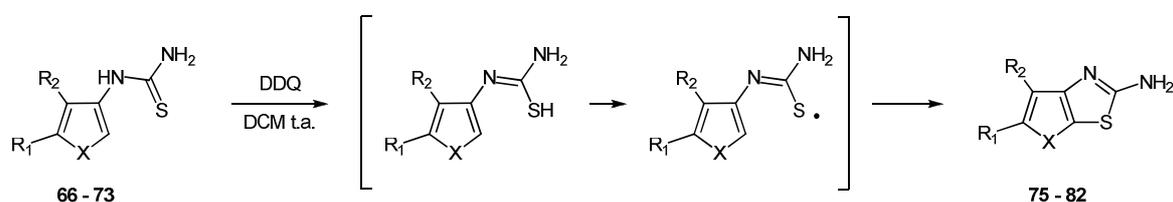
Comme nous l'avons vu précédemment, il existe plusieurs méthodes permettant de réaliser la cyclisation des thiourées. Dans notre cas, nous avons utilisé une méthode dérivée de la cyclisation de Jacobsen et décrite par Bose *et al.*<sup>195</sup> pour la synthèse de benzothiazoles. Cette méthode fait intervenir la 2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone (DDQ) comme agent

<sup>195</sup> D. S. Bose, M. Idrees *Tetrahedron. Lett.* **2007**, 48, 669-672.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

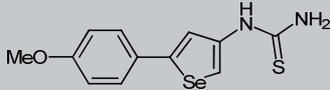
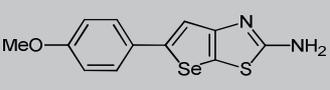
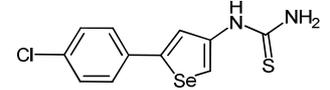
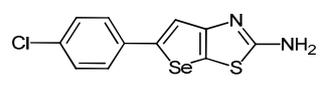
oxydant et permet d'obtenir les produits cyclisés à température ambiante, sans utiliser de catalyseur métallique et ce, avec de bons rendements.

Les thiourées monosubstituées **66** – **73** sont donc mises en solution dans le dichlorométhane en présence de DDQ à température ambiante pendant 4h pour donner les produits **75** – **82**, qui sont simplement purifiés par chromatographie sur gel de silice pour éliminer les traces résiduelles de DDQ. Cette réaction, dont le mécanisme est précisé ci-après (Schéma 27), nous a permis d'obtenir les 2-aminothiéno/sélénolo[3,2-*d*]thiazoles avec de bons rendements (Tableau 10).



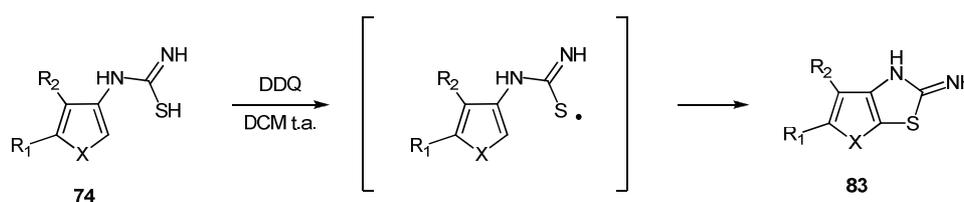
Thiourée	Thiéno/sélénolo thiazole	Composé	Rendement (%)
		<b>75</b>	86
		<b>76</b>	50
		<b>77</b>	83
		<b>78</b>	91
		<b>79</b>	86
		<b>80</b>	76

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Thiourée	Thiéno/sélénolo thiazole	Composé	Rendement (%)
		<b>81</b>	49
		<b>82</b>	64

**Tableau 10** Synthèse des 2-aminothiéno/sélénolo[3,2-*d*]thiazoles

Afin d'étudier l'influence de l'isomérisie observée lors de la synthèse des thiourées sur la structure des composés cyclisés, nous avons appliqué cette méthode de cyclisation sur l'isomère **74**. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  réalisée sur le produit isolé a montré la disparition d'un proton appartenant au cycle thiophénique, ce qui confirme que la cyclisation a bien eu lieu. Cependant, l'absence du signal correspondant au  $\text{NH}_2$  (observé sur le spectre du composé **76**) et la présence de deux signaux intégrant pour un proton nous ont amenés à considérer que le composé obtenu était l'isomère **83** du composé **76** (Schéma 28). Les analyses infrarouges montrent également l'absence du signal caractéristique de l'amine primaire, et son remplacement par les deux signaux correspondant aux deux NH. Bien que ce résultat puisse être surprenant, il peut cependant être expliqué par le mécanisme réactionnel déjà abordé précédemment (Schéma 27) et décrit par Wang *et al.*<sup>196</sup>



**Schéma 28**

Nous avons donc réalisé la synthèse de 2-aminothiéno[3,2-*d*]thiazoles et de 2-aminosélénolo[3,2-*d*]thiazoles. La fonction amine primaire disponible sur ces composés nous permettra la construction d'un cycle thiazolidinone et cette structure bicyclique constituera alors une variation du substituant sur la fonction imine des iminothiazolidinones étudiées.

<sup>196</sup> W. S. Lo, W. P. Hu, H. P. Lo, C. Y. Chen, C. L. Kao, J. K. Vandavasi, J. J. Wang *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5570.

### III. Synthèse d'une 4-aryl-1,3-thiazol-2-amine

Afin de pouvoir par la suite comparer les influences du thiophène, du thiéno[3,2-*d*]thiazole et du thiazole sur l'activité de nos composés, nous nous sommes intéressés à la synthèse des aminothiazoles.

Le motif 1,3-thiazole est présent dans un grand nombre de composés biologiquement actifs, qu'il s'agisse de produits naturels<sup>197,198,199</sup> ou de produits de synthèse.<sup>200</sup> De plus, certains dérivés ont déjà été étudiés en association avec un cycle thiazolidin-4-one, notamment pour des propriétés anti-inflammatoires,<sup>108</sup> ce qui a motivé notre étude.

#### 1. Bibliographie

Plusieurs méthodes de synthèse ont été décrites pour les aminothiazoles, en fonction de la nature et de la position des substituants désirés.

- La méthode de Cook-Heilbron permet d'obtenir des 5-amino-2-mercaptothiazoles à partir d' $\alpha$ -aminonitriles et de disulfure de carbone (Schéma 29).<sup>201</sup>

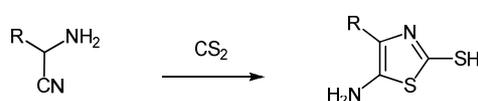


Schéma 29

- Une autre méthode très utilisée au sein de notre laboratoire, développée à partir de la méthode décrite par Wobig,<sup>202</sup> permet la synthèse rapide de 1,3-thiazoles-2,4,5-trisubstitués, notamment par une fonction amine en position 4 (Schéma 30).<sup>203</sup>

<sup>197</sup> T. M. Zabriskie, C. L. Mayne, C. M. Ireland *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7919-7920.

<sup>198</sup> M. Hara, K. Asano, I. Kawamoto, T. Takiguchi, S. Katsumata, K.-I. Takahashi, H. Nakano *J. Antibiot.* **1988**, *42*, 1768-1774.

<sup>199</sup> P. Crews, Y. Kakou, E. Quinoa *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4365-4368.

<sup>200</sup> J. V. Metzger. "In thiazoles and their benzo derivatives." Ed. : K. T. Potts, Pergamon, **1984**, 6.

<sup>201</sup> A. H. Cook, S. I. Heilbron, S. F. Macdonald, A. P. Mahadevan *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1064-1068.

<sup>202</sup> D. Wobig *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *764*, 125-130.

<sup>203</sup> D. Thomae, E. Perspicace, Z. Xu, D. Henryon, S. Schneider, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2982-2988

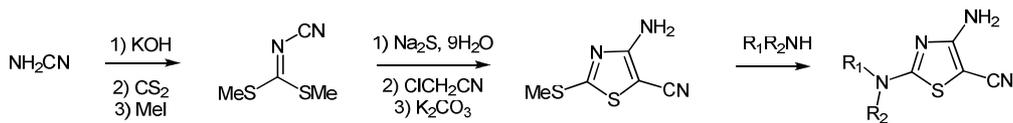


Schéma 30

- La méthode la plus répandue reste la méthode de Hantzsch (1889).<sup>140</sup> Elle consiste en la réaction d'un thioamide ou équivalent (thiourée par exemple) avec une  $\alpha$ -halocétone (le groupement halogène pouvant être remplacé par un autre groupement labile) en solution dans un alcool (Schéma 31). Cette méthode permet entre autres l'obtention de thiazole comportant une fonction amine en position 2.

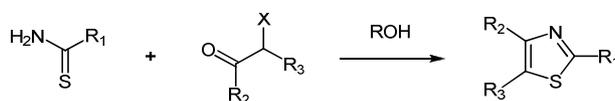


Schéma 31

C'est cette dernière méthode que nous avons utilisé pour la synthèse de notre dérivé thiazolique.

### 2. Synthèse de la 4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-amine

La synthèse de ce composé a été dictée par les résultats obtenus en termes d'activité biologique sur les iminothiazolidinones comportant le motif issu du composé **46** au niveau de la fonction imine (Chapitre 4). Nous avons donc voulu synthétiser un analogue thiazolique de ce produit **46**, qui sera ensuite utilisé comme précurseur d'une série de thiazolidin-4-ones.

Pour ce faire, nous avons appliqué la méthode de Hantzsch décrite précédemment. Nous avons donc mis en présence de l' $\alpha$ -bromo-4-chloroacétophénone et de la thiourée dans l'éthanol. Un mécanisme possible de cette réaction a été proposé par Metzger *et al.* (Schéma 32).<sup>204</sup>

<sup>204</sup> A. Babadjamian, R. Gallo, J. Metzger, M. Chanon *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1205.

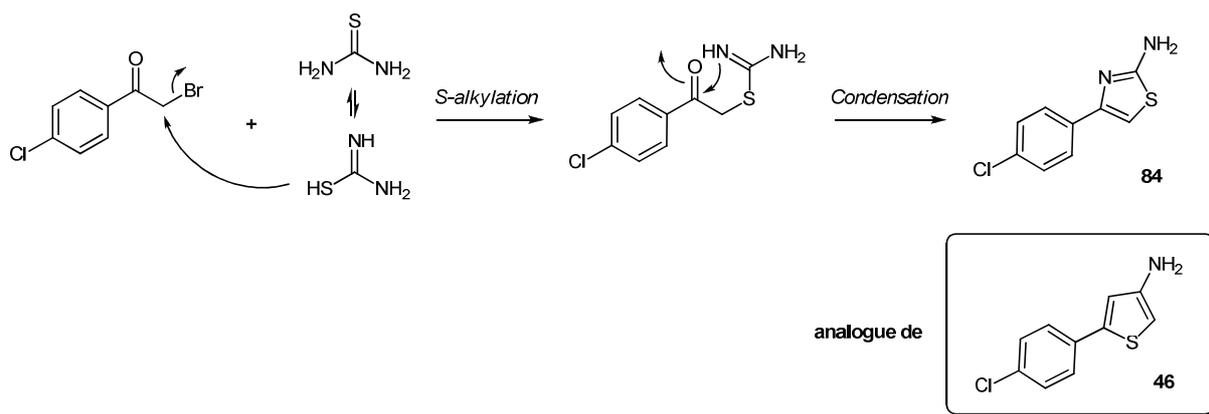


Schéma 32

Après 1h de réaction à reflux et un lavage par une solution saturée de bicarbonate de sodium, afin d'éviter la récupération du produit sous forme de bromhydrate, nous avons obtenu le produit attendu **84** de façon quasi-quantitative.

### IV. Synthèse des 2-aminothiophènes

Dans notre démarche de synthèse d'hétérocycles présentant une fonction amine primaire, nous nous sommes enfin intéressés à la synthèse de 2-aminothiophènes. Ces composés sont en effet des analogues évidents des 3-aminothiophènes que nous avons déjà présentés, et ils ont de plus été décrits comme possédant de nombreuses propriétés, notamment dans le domaine de la chimie pharmaceutique.<sup>205,206</sup>

#### 1. Bibliographie

La méthode la plus répandue pour effectuer la synthèse de ces composés est la méthode décrite par Gewald *et al.*<sup>141,207</sup> Cette réaction permet la synthèse de 2-aminothiophènes présentant un groupement électroattracteur en position 3 (ester, cyano, amide ...) et une grande variété de substituants sur les positions 4 et 5 (alkyl, aryl, hétéroaryl). Cette réaction présente également l'avantage d'être rapide et de donner de bons rendements.

<sup>205</sup> M. Gütschow, L. Kuerschner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Löser, N. Koglin, K. Eger *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5437-5447.

<sup>206</sup> G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, P. J. Scammells *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*, 2358-2365.

<sup>207</sup> K. Gewald *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3571-3577.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

A l'origine, cette méthode consistait en la réaction d'une  $\alpha$ -mercaptocétone (ou aldéhyde) avec un nitrile activé en présence de triéthylamine (Schéma 33). La fixation du nitrile activé au composé  $\alpha$ -mercaptocarbonylé se fait via une condensation de Knoevenagel-Cope, puis la cyclisation du  $\gamma$ -mercaptonitrile obtenu permet la formation du thiophène souhaité.

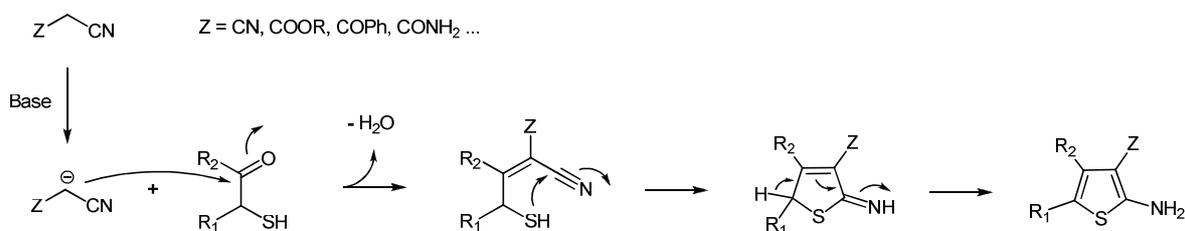


Schéma 33

Cependant, les difficultés rencontrées dans l'obtention et la conservation des réactifs de départ ont conduit à des modifications de cette procédure.

Une autre version de la réaction de Gewald, qui permet d'obtenir un très grand nombre de 2-aminothiophènes, fait intervenir des réactifs beaucoup plus accessibles, à savoir un dérivé carbonylé énoisable, un nitrile activé et du soufre à l'état élémentaire, en présence d'une base comme la triéthylamine ou la morpholine. Le mécanisme de cette réaction « one-pot » est très proche de celui de la première version, puisque la première étape reste une condensation de Knoevenagel-Cope, suivie de l'addition d'un atome de soufre sur le composé méthylénique formé et de la cyclisation de l'intermédiaire pour former le cycle thiophénique (Schéma 34).

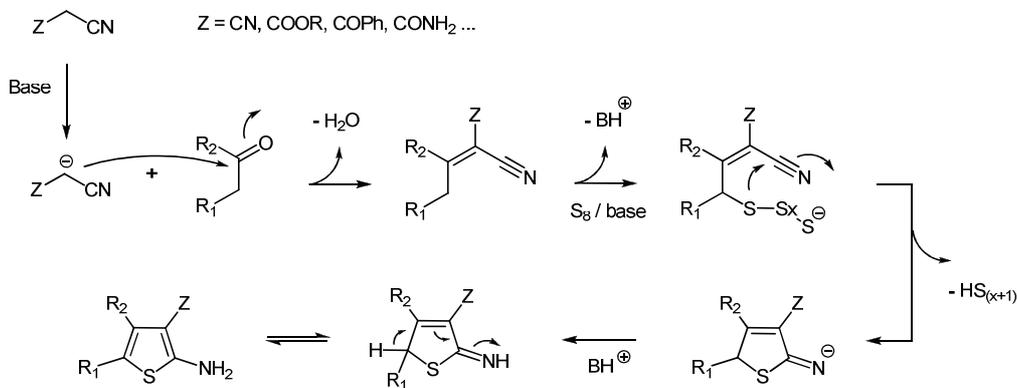


Schéma 34

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Une autre variation, en deux étapes cette fois, de la réaction de Gewald a également été développée. Un nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé, similaire au premier intermédiaire de la version précédente, est synthétisé par condensation et isolé, puis il est mis en réaction avec le soufre et une base aminée. Le mécanisme réactionnel reste le même que décrit précédemment mais cette voie en deux étapes donne des rendements plus élevés que son homologue « one-pot », notamment dans le cas d'arylalkylcétones.

Cette méthode de Gewald a également été adaptée de manière à pouvoir obtenir des composés dépourvus de substituants en position 4 et/ou 5 de l'aminothiophène.

Dumaître *et al.*<sup>208</sup> ont ainsi décrit une méthode qui permet la synthèse de 2-aminothiophènes dépourvus de substituants sur les positions 4 et 5 à partir de 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane (dimère de thioacétaldéhyde) dans les conditions classiques de la réaction de Gewald (Schéma 35).

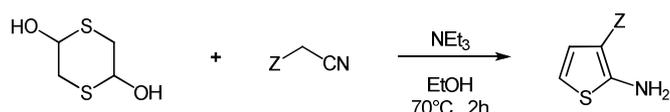


Schéma 35

Une autre méthode décrite par Gütschow *et al.*<sup>205</sup> permet d'obtenir des thiophènes non substitués en position 5. Un nitrile activé est mis en réaction avec un  $\beta$ -cétoester *t*-butylique en présence de soufre élémentaire et d'une base aminée pour donner un 2-aminothiophène présentant une fonction ester *t*-butylique en position 5. Celle-ci est ensuite hydrolysée et éliminée en milieu acide pour donner le composé non substitué en position 5 (Schéma 36).

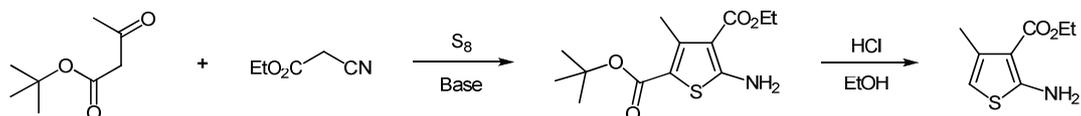


Schéma 36

Nous avons donc appliqué la deuxième version de la méthode de Gewald (Schéma 34) afin d'obtenir les 2-aminothiophènes analogues des 3-aminothiophènes synthétisés

<sup>208</sup> B. Dumaître, N. Dodic *J. Med. Chem.* **1996**, 1635-1644.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

---

précédemment. Pour approcher au mieux les structures des composés déjà obtenus, nous avons utilisé des dérivés d'acétaldéhyde comme dérivés carbonyles de départ, et nous avons étendu notre méthodologie par l'utilisation de différents nitriles activés (Schéma 42 p85).

### **2. Synthèse des acétaldéhydes de départ**

Les dérivés d'acétaldéhyde constituent le point de départ des synthèses que nous avons envisagé. Bien que certains d'entre eux soient disponibles commercialement, ils sont difficiles à obtenir et leur coût reste élevé. Nous avons donc cherché un moyen rapide et efficace pour obtenir ces composés à partir des dérivés d'acide acétique, beaucoup plus accessibles.

La conversion directe de ces acides en aldéhydes a été décrite à plusieurs reprises. Les esters triméthylsilylés des dérivés d'acide acétique peuvent être générés *in situ* puis réduits par le DIBAL-H. Cependant, cette procédure requiert de travailler à une température de  $-78^{\circ}\text{C}$  et nécessite un contrôle extrêmement rigoureux de l'avancement de la réaction pour éviter la formation de l'alcool correspondant et ainsi une étape purification, qui s'avère néanmoins nécessaire dans la plupart des cas.<sup>209</sup>

Nous avons donc décidé de contourner cette difficulté en remplaçant cette unique étape par une succession de trois étapes très facilement contrôlables et ne nécessitant aucune purification. Le dérivé d'acide acétique est donc converti en ester méthylique, qui est alors réduit totalement en alcool éthylique avant de subir une oxydation douce permettant de générer la fonction aldéhyde, sans risque de revenir à l'acide de départ.

#### **a. Synthèse des dérivés d'acétate de méthyle**

Pour réaliser l'estérification des dérivés d'acide acétique commerciaux, nous avons utilisé la méthode classique de Fischer.<sup>210</sup> Cette procédure très simple à mettre en œuvre permet d'accéder à l'ester méthylique par simple reflux dans le méthanol, en présence d'une catalyse acide ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), pendant quelques heures (Schéma 37).

---

<sup>209</sup> S. Chandrasekhar, M. S. Kumar, B. Muralidhar *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 909-910.

<sup>210</sup> E. Fischer, A. Speier *Chem. Ber.* **1895**, 28, 3252-3258.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

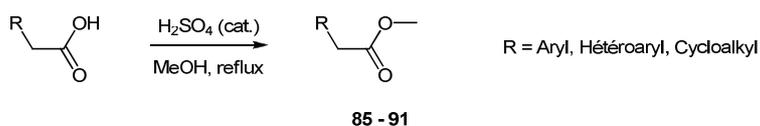


Schéma 37

Cette méthode nous a permis de synthétiser, avec de très bons rendements les dérivés d'acétate de méthyle **85 – 91** (Tableau 11).

Acide	Ester	Composé	Rendement (%)
		<b>85</b>	97
		<b>86</b>	95
		<b>87</b>	91
		<b>88</b>	91
		<b>89</b>	90
		<b>90</b>	84
		<b>91</b>	87

Tableau 11 Synthèse des dérivés d'acétate de méthyle

### b. Réduction des esters en alcools éthyliques

La réduction d'un ester en alcool peut être réalisée de plusieurs façons.

La première méthode, décrite par Bouveault et Blanc en 1907, consiste à mettre en réaction l'ester avec du sodium dans un solvant protique, le plus souvent l'éthanol.<sup>211</sup> Cette procédure reste cependant limitée à un usage industriel.

<sup>211</sup> L. Bouveault, G. Blanc *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1904**, 31, 666.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

L'hydrogénation est également une méthode utilisée pour effectuer ce type de réduction. La réaction d'Adkins consiste en l'hydrogénolyse des esters en présence de chromite de cuivre (catalyseur d'Adkins), à une pression et une température élevées, ce qui la rend difficile à mettre en œuvre. D'autres méthodes d'hydrogénation en présence de palladium sur charbon ont été mises en place plus récemment<sup>212</sup> mais là encore le protocole d'hydrogénation complique la procédure.

Ces méthodes ont surtout été rendues caduques par l'apparition des réactions mettant en jeu les hydrures, comme l'hydrure de lithium aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ ) ou l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H), qui permettent d'obtenir dans des conditions standards de réaction, les alcools souhaités.

Nous avons donc choisi de réduire les dérivés d'acétate de méthyle en les faisant réagir à température ambiante dans un solvant polaire (THF) en présence de deux équivalents de DIBAL-H (Schéma 38).

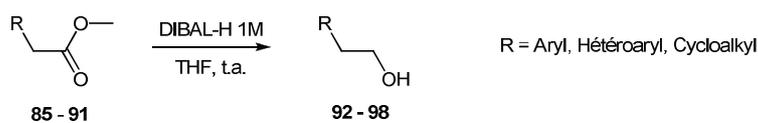


Schéma 38

Après une nuit de réaction et acidification du milieu, nous avons pu récupérer les dérivés d'alcool éthylique **92 – 98** avec des rendements supérieurs à 75% (Tableau 12).

Ester	Alcool	Composé	Rendement (%)
		<b>92</b>	95
		<b>93</b>	85
		<b>94</b>	93
		<b>95</b>	87
		<b>96</b>	85

<sup>212</sup> M. Falorni, G. Giacomelli, A. Porcheddu, M. Taddei *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8962-8964.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

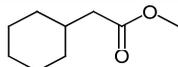
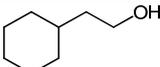
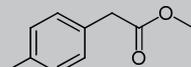
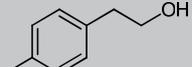
Ester	Alcool	Composé	Rendement (%)
		97	75
		98	85

Tableau 12 Synthèse des dérivés d'alcool éthylique

### c. Oxydation des alcools éthyliques en acétaldéhydes

La dernière étape de notre protocole d'accès aux acétaldéhydes est l'oxydation des dérivés d'alcool éthylique obtenus. Là encore, plusieurs méthodes étaient disponibles pour réaliser cette conversion.

Une méthode très commune est l'oxydation au chlorochromate de pyridinium (PCC).<sup>213</sup> Elle permet très rapidement l'obtention d'aldéhydes à partir des alcools correspondants, à température ambiante. Cependant, les résultats obtenus lors de l'oxydation de nos composés ne se sont pas montrés concluants. En effet, bien qu'une réaction ait effectivement lieu, les analyses RMN <sup>1</sup>H des produits obtenus présentaient bien un signal de proton aldéhydique mais pas le signal correspondant aux protons du CH<sub>2</sub>. Ceci s'explique par un clivage de la liaison carbone-carbone lors de l'oxydation des alcools homobenzyles, ce qui conduit à la synthèse préférentielle du dérivé de benzaldéhyde (Schéma 39).<sup>214</sup>

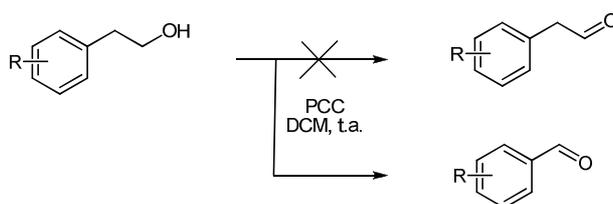


Schéma 39

Nous nous sommes alors orientés vers un autre agent oxydant des alcools, l'acide o-iodoxybenzoïque (IBX), largement décrit dans la littérature, notamment pour la synthèse de phénylacétaldéhyde.<sup>215,216,217,218</sup> Les alcools **92** – **98** ont donc été mis en solution dans

<sup>213</sup> F. A. Luzzio, R. W. Fitch, W. J. Moore, K. J. Mudd *J. Chem. Ed.* **1999**, 7, 974-975.

<sup>214</sup> R. A. Fernandes, P. Kumar *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1275-1278.

<sup>215</sup> M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537-4538.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

l'acétonitrile en présence de trois équivalents d'IBX puis le chauffage du mélange à 80°C pendant 2h permet d'obtenir les acétaldéhydes attendus comme seuls produits, sans risque de clivage ou de suroxydation jusqu'à l'acide carboxylique (Schéma 40). Cette méthode s'est révélée insensible aux questions d'encombrement et d'effet électronique des groupements présents sur les cycles aromatiques dans le cas de la synthèse d'arylacétaldéhyde.

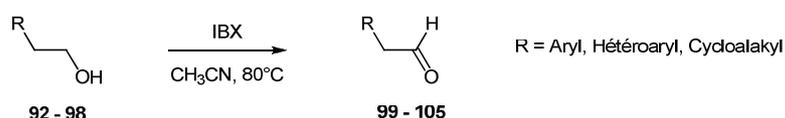


Schéma 40

Nous avons donc réalisé la synthèse des acétaldéhydes **99 – 105** par oxydation des alcools **92 – 98** avec des rendements élevés (Tableau 13).

Alcool	Acétaldéhyde	Composé	Rendement (%)
		<b>99</b>	97
		<b>100</b>	94
		<b>101</b>	88
		<b>102</b>	99
		<b>103</b>	83
		<b>104</b>	80
		<b>105</b>	95

Tableau 13 Synthèse des acétaldéhydes

<sup>216</sup> M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272-7276.

<sup>217</sup> J. N. Moorthy, N. Singhal, P. Venkatakrishnan *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5419-5424.

<sup>218</sup> C.-K. Lin, T.-J. Lu *Tetrahedron* **2010**, 66, 9688-9693.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

---

Nous avons donc réalisé la synthèse d'acétaldéhydes à partir des dérivés d'acide acétique en trois étapes présentant chacune des rendements très élevés avec un minimum de difficultés opératoires. Ces acétaldéhydes vont à présent nous servir de précurseurs pour la synthèse de 2-aminothiophènes portant un groupement électroattracteur en position 3 (ester, cyano et carboxamide) et un substituant (issu de l'aldéhyde) en position 5 mais aucun en position 4.

### 3. Synthèse des 2-aminothiophènes 3,5-disubstitués

Afin de réaliser la synthèse de ces composés, nous allons donc appliquer la méthode « one pot » de la réaction de Gewald, décrite précédemment. De récentes améliorations ont été apportées à cette méthode, parmi lesquelles l'utilisation de support solide<sup>219</sup> ou de l'appareillage micro-onde.<sup>220</sup> Ce dernier est en effet de plus en plus utilisé dans le domaine de la synthèse organique car il permet de réduire notablement les temps de réaction tout en améliorant les rendements.

Nous avons donc cherché dans un premier temps à transposer les conditions classiques de la réaction de Gewald à l'appareillage micro-onde en étudiant la synthèse du composé **106** (Schéma 41). Dans les conditions standards, l'arylacétaldéhyde est mis en présence de cyanoacétate d'éthyle, de soufre élémentaire et de morpholine dans l'éthanol puis le mélange est chauffé à 70°C. Quatre heures se sont alors révélées nécessaires pour que la réaction soit complète. Le produit souhaité est alors obtenu avec un rendement de 80%. Pour la transposition sous micro-ondes, nous avons donc travaillé sous contrôle « température-temps », ce qui signifie que l'appareil micro-onde délivre la puissance nécessaire pour atteindre et maintenir une température fixée pendant un temps donné. Pour déterminer le temps nécessaire, nous avons réalisé un contrôle CCM de l'avancement de la réaction toutes les cinq minutes. Après dix minutes, le produit de départ avait entièrement réagi mais la présence d'un intermédiaire pouvait encore être observée. Cet intermédiaire a totalement disparu après dix minutes supplémentaires. Le composé **106** est alors obtenu avec un rendement de 99%.

---

<sup>219</sup> A. P. Frutos Hoener, B. Henkel, J.-C. Gauvin *Synlett* **2003**, *1*, 63-66.

<sup>220</sup> M. Treu, T. Karner, R. Kousek, H. Berger, M. Mayer, D. B. McConnell, A. Stadler *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 863.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

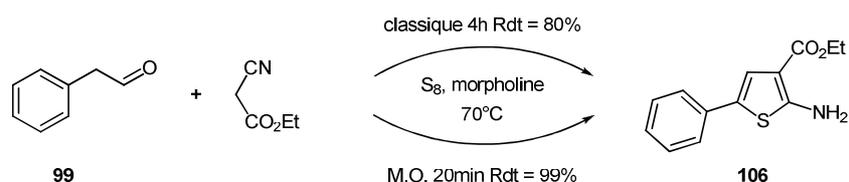


Schéma 41

Au vu de ces résultats, nous avons donc réalisé la synthèse « one pot » de nos 2-aminothiophènes en mettant en solution dans l'éthanol nos acétaldéhydes **99** – **105**, un nitrile activé par un groupement ester, cyano ou carboxamide, du soufre élémentaire et de la morpholine. Ce mélange est alors placé sous irradiation micro-onde pendant vingt minutes à 70°C (Schéma 42).

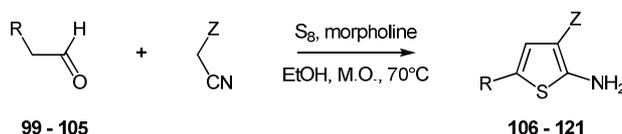


Schéma 42

Notre objectif premier étant la synthèse d'analogues des 3-aminothiophènes précédemment synthétisés, nous nous sommes en priorité intéressés au cas où Z était un groupement carbéthoxy, afin d'avoir la possibilité par la suite de réaliser le même protocole saponification-décarboxylation, et ainsi d'obtenir des 2-aminothiophènes substitués uniquement en position 5. Les autres cas nous ont essentiellement servi à exemplifier la méthodologie, qui nous a permis d'obtenir les composés **106** – **121** avec des rendements moyens à excellents (Tableau 14).

2-Aminothiophène	Z = CO <sub>2</sub> Et		Z = CN		Z = CONH <sub>2</sub>	
	Composé	Rdt (%)	Composé	Rdt (%)	Composé	Rdt (%)
	<b>106</b>	99	<b>113</b>	96	<b>118</b>	80
	<b>107</b>	60	<b>114</b>	77	<b>119</b>	95

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

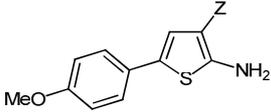
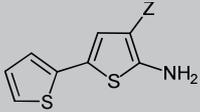
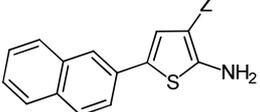
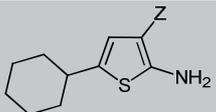
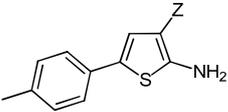
	<b>108</b>	50	<b>115</b>	53	<b>120</b>	59
	<b>109</b>	51	<b>116</b>	50		
	<b>110</b>	76	<b>117</b>	94	<b>121</b>	74
	<b>111</b>	63				
	<b>112</b>	60				

Tableau 14 Synthèse des 2-aminothiophènes 3,5-disubstitués

### 4. Synthèse des 2-aminothiophènes

Nous avons appliqué successivement la réaction de saponification et de décarboxylation à l'amino-ester **106** (Schéma 43). Si la réaction de saponification conduisant à l'acide **122** n'a posé aucun problème (Rendement 70%), la décarboxylation a montré des résultats plus aléatoires puisque la même réaction menée à plusieurs reprises a donné soit le produit attendu **123** avec un rendement moyen de 60%, soit des produits issus d'une dégradation de notre amino-acide de départ.

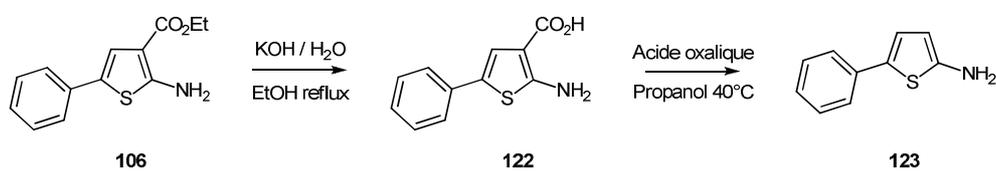


Schéma 43

La méthode faisant intervenir l'acide oxalique ne semble donc pas être la méthode la plus adaptée pour réaliser la décarboxylation des acides 2-aminothiophène-3-carboxyliques.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

Afin d'évaluer l'intérêt potentiel de développer une méthode plus efficace de décarboxylation de ce type de composé, nous avons synthétisé le dérivé thiazolidinone non substitué issu de ce composé **123** (Figure 34), en appliquant la procédure décrite dans le chapitre suivant, et nous l'avons évalué pour son activité antitumorale.

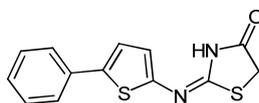


Figure 34 Dérivé de thiazolidinone issu de **123**

Les résultats obtenus ont montré une très faible activité de ce composé ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ), en comparaison des autres analogues. De ce fait, la synthèse des autres 2-aminothiophènes non-substitués en position 3 et 4 n'a pas été traitée prioritairement et reste actuellement inachevée.

### V. Essais de synthèse de 2-aminosélénophènes

Dans la lignée de nos travaux sur la synthèse des 2-aminothiophènes, nous avons également réalisé plusieurs essais pour développer nos méthodologies et accéder à de nouveaux composés de type 2-aminosélénophène.

Nous avons dans un premier temps cherché à remplacer, dans la méthode de synthèse des 2-aminothiophènes 3,5-disubstitués, le soufre élémentaire par du sélénium afin d'obtenir des analogues des 3-aminosélénophènes décrits précédemment. En effet, Sibor et al.<sup>221</sup> ont décrit la possibilité de réaliser la réaction de Gewald sur des composé cétoniques avec d'autres chalcogènes que le soufre. Nous avons donc utilisé la même procédure micro-onde que précédemment avec le phénylacétaldéhyde, le cyanoacétate d'éthyle, le sélénium et la morpholine (Schéma 44). Cependant, le contrôle CCM a montré qu'aucune réaction n'avait eu lieu après vingt minutes. Nous avons alors réitéré la réaction en utilisant cette fois une méthode de chauffage classique, sans résultat puisqu'aucun avancement n'a pu être observé après 48h de réaction. Notre dernière tentative a été de réaliser la formation du sélénophène en deux étapes, en isolant l'intermédiaire issu de la condensation de Knoevenagel-Cope, avant

<sup>221</sup> J. Sibor, P. Pazdera *Molecules* **1996**, 157.

## Chapitre 3 : Synthèse des hétérocycles de départ

de le placer en réaction avec le sélénium en milieu basique. Si la première étape n'a posé aucun problème, la formation du cycle sélénophénique n'a, encore une fois, pas fonctionné.

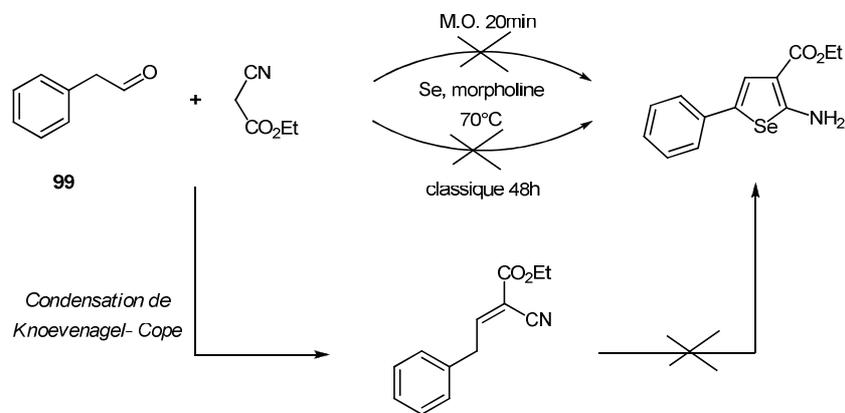


Schéma 44

La formation de 2-aminosélénophènes ne semble donc pas pouvoir être réalisée par cette voie.

### Conclusion du chapitre

Nous avons donc vu dans ce chapitre l'utilisation et le développement d'un certain nombre de méthodes qui nous ont permis d'accéder à différents types d'hétérocycles, comportant tous une fonction amine primaire disponible (Figure 35). Ces hétérocycles vont à présent nous servir de précurseurs pour la synthèse de plusieurs séries de 2-iminothiazolidin-4-ones, différemment substituées, qui ont ensuite été évaluées pour leur potentiel antitumoral.

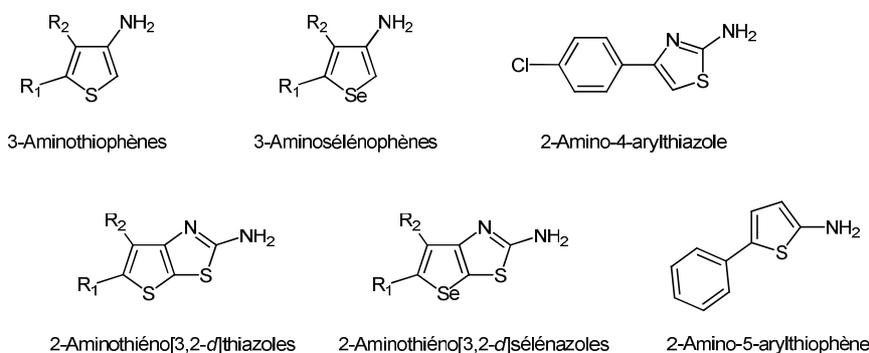


Figure 35 Ensemble des précurseurs aminés synthétisés



Chapitre 4 :  
Synthèse et  
Activités biologiques des  
2-iminothiazolidin-4-ones



## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Comme précisé précédemment, l'objectif de nos travaux est la synthèse de dérivés hétérocycliques de 2-imino-1,3-thiazolidin-4-ones, ainsi que l'évaluation de leur potentiel antiprolifératif sur différentes lignées de cellules cancéreuses caractérisées. Après avoir décrit la synthèse de nos précurseurs hétérocycliques, nous allons à présent nous intéresser à celle des différentes séries de thiazolidinones, en nous basant sur les trois points de variations que nous avons envisagés.

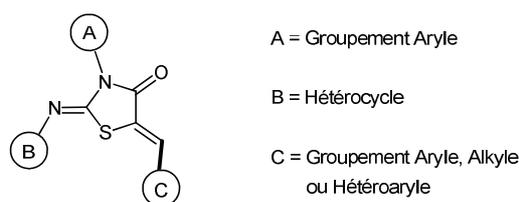


Figure 36 Structure générale des iminothiazolidinones étudiées

Pour les raisons que nous avons évoquées dans l'introduction, ces composés ont principalement été évalués sur la lignée HT29 établie à partir d'un adénocarcinome colique humain. Cette lignée est représentative des cancers du colon de type CIN ou à instabilité chromosomique qui représentent environ 85% des cancers coliques. Ce sont les résultats obtenus sur cette lignée qui ont guidé nos synthèses. Par la suite et dans un souci de généralisation des activités observées, l'évaluation biologique a également été réalisée sur différentes lignées établies à partir d'adénocarcinomes coliques ou mammaires ; nous avons ainsi utilisé :

- La lignée HCT 116, établie à partir d'un adénocarcinome colique humain, représentative des cancers à instabilité des microsatellites (MIN).
- La lignée SW 620 : adénocarcinome colique humain, établie à partir d'une métastase ganglionnaire et caractéristique d'un modèle de cellules coliques invasives.
- La lignée MCF-7, établie à partir d'adénocarcinome mammaire humain provenant d'un épanchement pleural. Ces cellules ont une croissance dépendante des œstrogènes.
- La lignée MDA-MB-231, a été également établie à partir d'un épanchement pleural et la croissance des cellules est ici œstrogène-indépendante. Les deux lignées sont considérées comme sensibles aux traitements par des agents anti cancéreux.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

### I. Synthèse et évaluation biologique des 2-thiényl/sélénophénylimino-1,3-thiazolidinones

Dans cette partie, nous allons aborder la synthèse et l'évaluation d'une première série de thiazolidinones. Ce sera également l'occasion d'aborder la méthodologie de synthèse que nous avons employée pour obtenir chacune des différentes séries, à partir de nos hétérocycles de départ.

#### 1. Synthèse des 2-iminothiazolidin-4-ones non substituées

La voie de synthèse permettant la formation d'un cycle thiazolidinone sur une amine primaire a déjà été décrite et utilisée à de nombreuses reprises.<sup>108, 116, 121</sup> Dans le cas des thiazolidinones non substituées, il s'agit d'une méthode en deux étapes qui consiste dans un premier temps à convertir l'amine en chloroacétamide, qui est ensuite traitée par un thiocyanate (thiocyanate d'ammonium le plus souvent) au reflux pour donner la thiazolidinone, suivant un mécanisme qui est donné ci-dessous (Schéma 45).

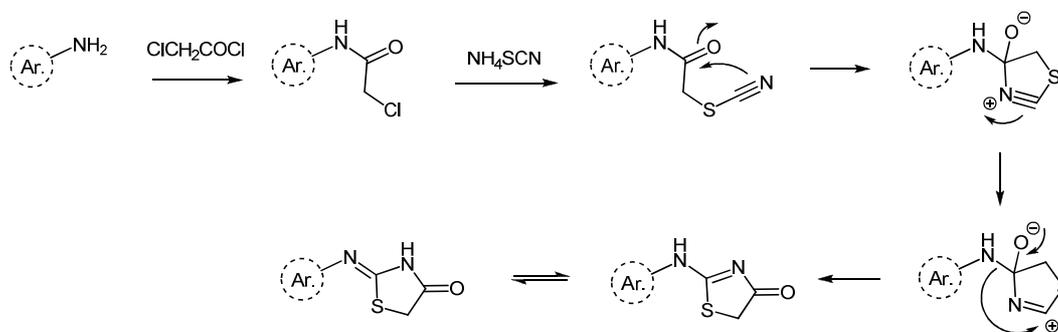


Schéma 45

C'est donc cette méthode de synthèse que nous avons utilisé tout d'abord sur nos 3-aminothiophènes et 3-aminosélénophènes.

#### a. Synthèse des 2-chloro-N-thiényl/sélénophényl acétamides

La première étape de notre voie de synthèse est donc l'obtention des chloroacétamides de nos thiophènes **43 – 48** et sélénophènes **51 - 54**. Nous avons pour ce faire

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

utilisé une méthode classique qui consiste à mettre le composé aminé en présence de chlorure de chloroacétyle dans le DMF pendant quelques heures à température ambiante (Schéma 46).

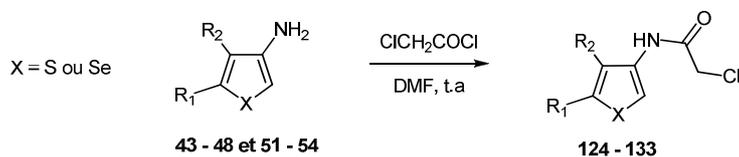
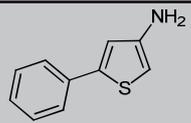
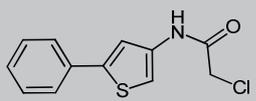
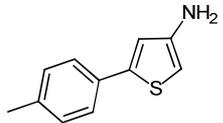
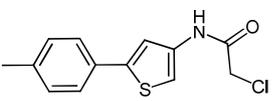
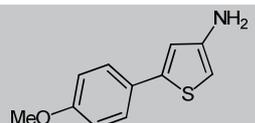
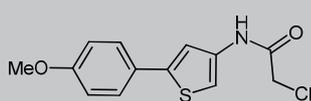
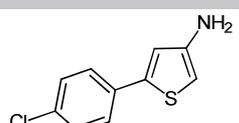
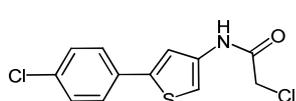
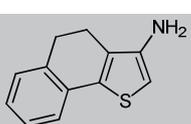
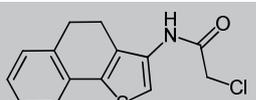
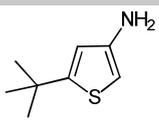
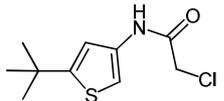
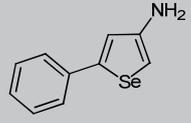
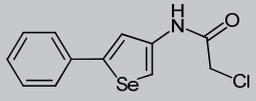


Schéma 46

Cette méthode nous a permis d'accéder aux chloroacétamides **124** – **133** sans purification et avec des rendements moyens à bons (Tableau 15).

3-Aminothiophène ou sélénothiophène	Chloroacétamide	Composé	Rendement (%)
		<b>124</b>	71
		<b>125</b>	56
		<b>126</b>	62
		<b>127</b>	88
		<b>128</b>	73
		<b>129</b>	77
		<b>130</b>	50

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

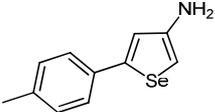
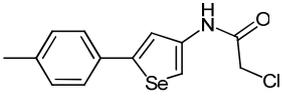
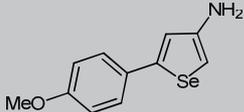
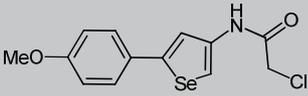
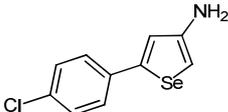
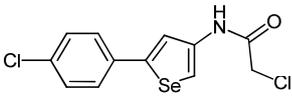
3-Aminothiophène ou sélénophène	Chloroacétamide	Composé	Rendement (%)
		<b>131</b>	25
		<b>132</b>	41
		<b>133</b>	50

Tableau 15 Synthèse des 2-chloroacétamides

### b. Synthèse des 2-thiényl/sélénophényl-iminothiazolidinones non substituées

A partir des chloroacétamides synthétisés, la formation du cycle thiazolidin-4-one a été réalisée suivant la méthode décrite par Cesur en 1974 et utilisée depuis à de nombreuses reprises.<sup>222</sup> Elle consiste à mettre les chloroacétamides **124** – **133** en présence de thiocyanate d'ammonium dans l'éthanol et à porter le mélange au reflux pendant environ 3h (Schéma 47). Après un lent refroidissement du milieu réactionnel, le produit précipite et peut-être récupéré par simple filtration.

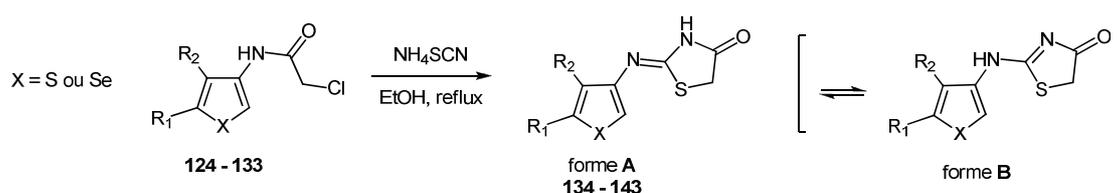


Schéma 47

Comme nous avons pu le voir dans le mécanisme de cette réaction (Schéma 45), les thiazolidinones peuvent être obtenues sous deux formes A et B (Schéma 47). La forme communément décrite dans la littérature correspond à la forme A. Nous avons donc réalisé différentes analyses RMN et nous avons pu mettre en évidence que nous avons effectivement obtenu cette forme A (Figure 37).

<sup>222</sup> Z. Cesur *Pharmazie* **1987**, *11*, 716.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

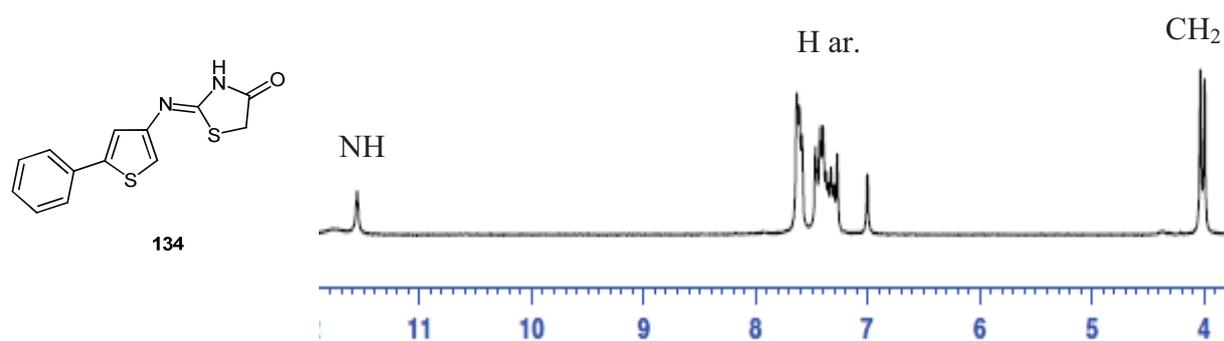


Figure 37 Exemple de spectre RMN  $^1\text{H}$  obtenu

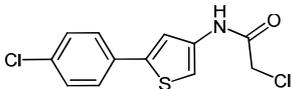
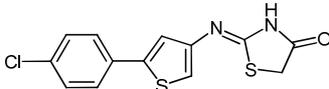
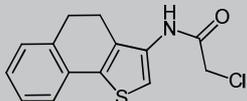
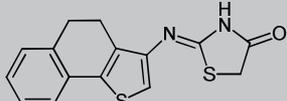
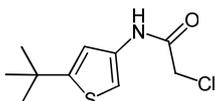
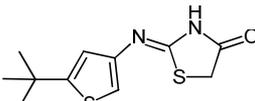
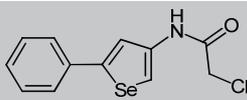
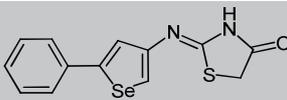
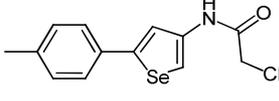
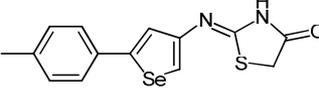
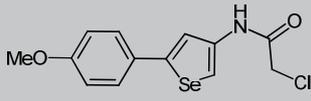
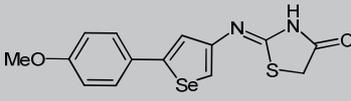
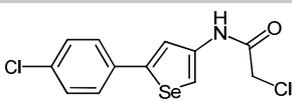
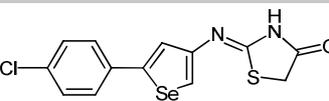
La valeur élevée du déplacement du signal correspondant au proton NH nous a donné une première indication. En effet, cette valeur au-dessus de 11 ppm tend à confirmer la proximité d'un groupement carbonyle, comme c'est le cas pour la forme **A**, tandis que le signal du proton NH de la forme **B** aurait présenté une valeur plutôt située entre 9 et 10 ppm. De plus, le signal du  $\text{CH}_2$  en RMN  $^1\text{H}$  apparaît sous forme d'un doublet qui correspond au couplage avec le NH, couplage qui n'est possible que dans la forme A. Enfin, une analyse HMBC a montré une corrélation entre le proton NH et l'atome de carbone du  $\text{CH}_2$  mais aucune corrélation entre le NH et les atomes de carbone du thiophène.

Nos analyses confirment donc bien les données de la littérature quant à la forme prédominante des thiazolidin-4-ones synthétisées par cette méthode.

Cette méthode nous a donc permis d'obtenir les composés **134** – **143** (forme **A**) avec des rendements variables (Tableau 16) mais une pureté très satisfaisante.

Chloroacétamide	Thiazolidinone	Composé	Rendement (%)
		<b>134</b>	58
		<b>135</b>	48
		<b>136</b>	90

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Chloroacétamide	Thiazolidinone	Composé	Rendement (%)
		<b>137</b>	46
		<b>138</b>	74
		<b>139</b>	55
		<b>140</b>	45
		<b>141</b>	60
		<b>142</b>	57
		<b>143</b>	78

**Tableau 16** Synthèse des thiényl/sélénophényliminothiazolidin-4-ones non substituées

### **c. Evaluation biologique : détermination d'un composé référence et premières comparaisons**

Nous avons donc réalisé l'évaluation biologique de cette première série de thiényliminothiazolidinones.

Un test préliminaire de croissance cellulaire a d'abord été réalisé sur la lignée HT29. Les cellules ont été traitées pendant 48h en présence d'une solution à 50  $\mu$ M de chacun de nos composés dissous dans du DMSO ou de 0,1% (v/v) de DMSO utilisé comme diluant et représentant le traitement témoin. Les cellules ont alors été comptées et la valeur comparée à celle du témoin permet de déterminer le pourcentage d'inhibition de la croissance cellulaire pour chaque composé. Le graphique ci-après présente les résultats du comptage.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

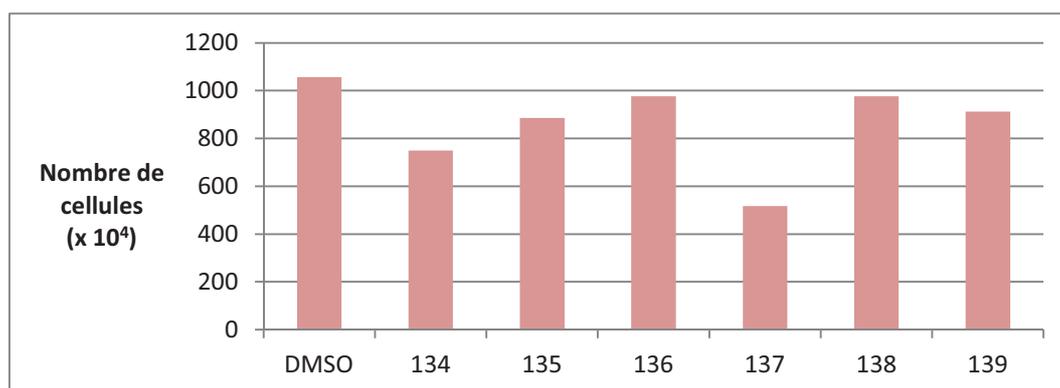


Figure 38 Résultats du test de croissance cellulaire des cellules HT29 sur la première série de thiazolidinones

Nous avons constaté que plusieurs de nos composés ralentissent la croissance des cellules HT29 (**134**, **135**, **137** et **139**) sans pour autant entraîner de mort cellulaire, mesurée par une coloration préalable des cellules au Bleu Trypan. Le plus actif est le composé **137** qui présente un groupement 4-chlorophényl en position 5 du thiophène.

Ces observations ont été confirmées par la détermination de l'IC<sub>50</sub> de chacun des composés sur les lignées étudiées (Figure 39).

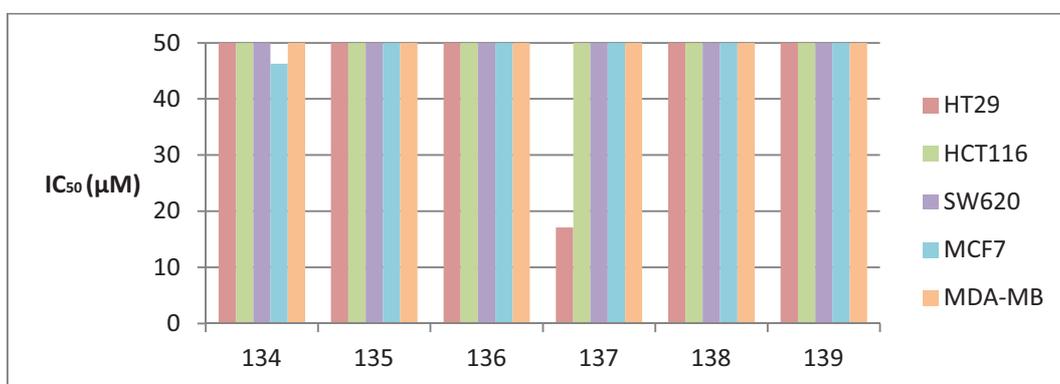


Figure 39 Détermination des IC<sub>50</sub> des composés **134** – **139** sur les 5 lignées étudiées

Nos résultats montrent que le seul composé présentant une activité intéressante est bien le composé **137**, déjà identifié lors du test de croissance cellulaire. Cependant, cet effet n'est obtenu que pour les cellules HT29. Les autres composés de cette série s'étant révélés inactifs sur toutes les lignées, y compris HT29 qui est notre lignée de référence, nous avons choisi d'utiliser le composé **137** comme référence, avec une IC<sub>50</sub> de  $17,1 \pm 7,2\mu\text{M}$  pour les cellules HT29.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Le composé **143** décrit précédemment est l'analogue sélénophénique de notre composé référence **137**. Nous l'avons donc testé sur les cinq lignées de cellules cancéreuses pour déterminer si le remplacement du soufre par le sélénium permettait d'abaisser la valeur d'IC<sub>50</sub> obtenue sur HT29 ou d'étendre l'activité à toutes ces lignées. Malheureusement, toutes les valeurs obtenues se situent au-delà de 50 µM, y compris pour HT29. La substitution du sélénium au soufre ne permet donc pas d'amélioration de l'activité mais entraîne au contraire une perte de l'effet anti prolifératif observé sur la lignée HT29.

### 2. Fonctionnalisation de la position 5 du composé-référence 137

A partir du composé **137**, nous avons envisagé une première fonctionnalisation et avons introduit un groupement arylidène, hétéroarylidène ou alkylidène sur la position 5 libre de notre cycle thiazolidinone. Cette fonctionnalisation, très répandue dans la littérature sur les thiazolidinones,<sup>108,109,223,224</sup> est réalisée très facilement via une condensation de Knoevenagel, qui consiste à mettre en réaction un méthylène activé et un dérivé carbonylé en présence d'une base, le plus souvent une amine.<sup>225</sup>

Nous avons donc mis notre thiazolidinone de référence **137** en présence de différents aldéhydes et de pyrrolidine dans le méthanol au reflux, ce qui nous a permis après refroidissement d'obtenir par simple filtration les dérivés **144 – 155** (Schéma 48). Afin d'optimiser notre étude, nous avons choisi une grande variété d'aldéhydes, l'essentiel restant des dérivés de benzaldéhyde, mais là encore avec une importante diversité de substituants. Dans tous les cas, les rendements obtenus ont été supérieurs à 50% (Tableau 17).

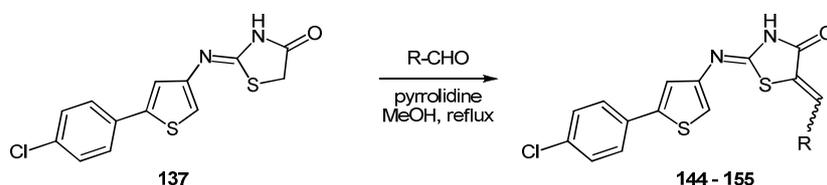


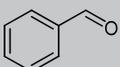
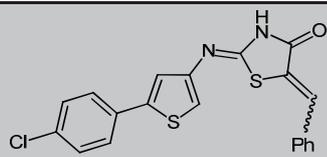
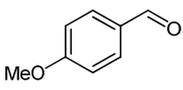
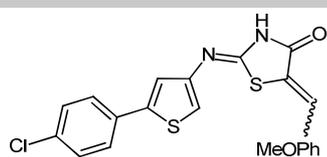
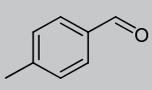
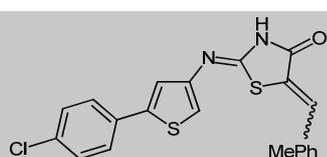
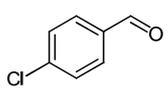
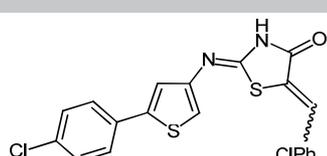
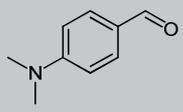
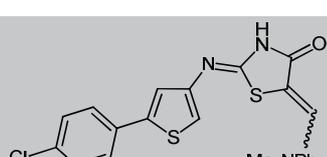
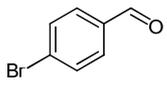
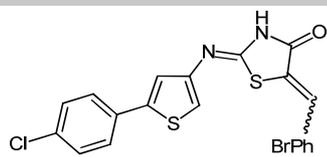
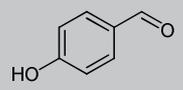
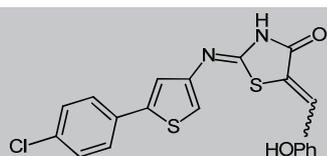
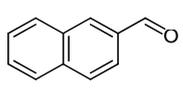
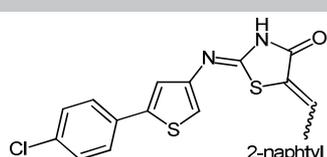
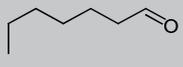
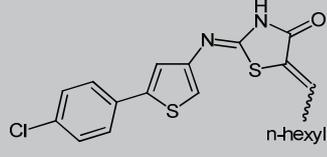
Schéma 48

<sup>223</sup> R. Ottana, R. Maccari, R. Ciurleo, P. Paoli, M. Jacomelli, G. Manao, G. Camici, C. Laggner, T. Langer *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 5, 1928-1937.

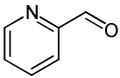
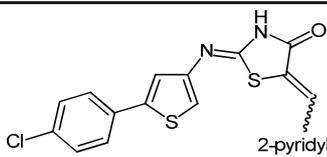
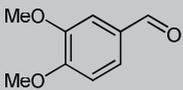
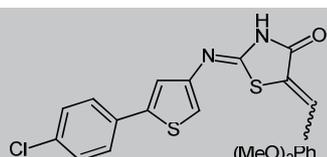
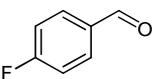
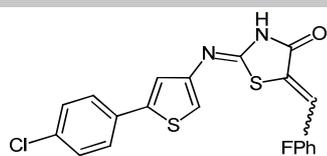
<sup>224</sup> R. Ottana, R. Maccari, R. Ciurleo, M. G. Vigorita, A. M. Panico, V. Cardile, F. Garufi, S. Ronsisvalle *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 24, 7618-7625.

<sup>225</sup> L. F. Tietze, U. Beifuss *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 2, 341-394.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

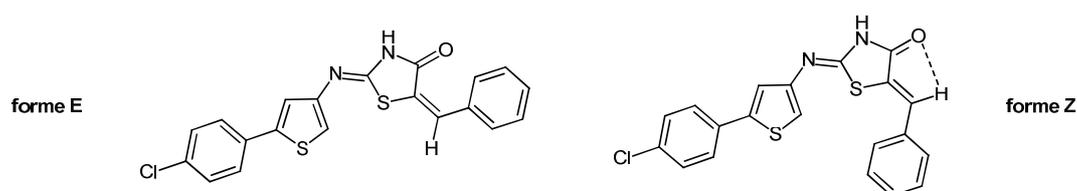
Aldéhyde	Thiazolidinone	Composé	Rendement (%)
		<b>144</b>	56
		<b>145</b>	75
		<b>146</b>	69
		<b>147</b>	71
		<b>148</b>	79
		<b>149</b>	68
		<b>150</b>	76
		<b>151</b>	89
		<b>152</b>	60

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Aldéhyde	Thiazolidinone	Composé	Rendement (%)
	 2-pyridyl	<b>153</b>	76
	 (MeO) <sub>2</sub> Ph	<b>154</b>	72
	 FPh	<b>155</b>	54

**Tableau 17** Fonctionnalisation de la position 5 du composé-référence **137**

Les analyses RMN <sup>1</sup>H réalisées sur les composés **144** – **155** ont montré la présence d'un seul isomère. Si le problème de l'isomérisie au niveau de la liaison C=N a déjà été évoqué précédemment, celui de la configuration Z ou E de l'autre double liaison issue de la condensation persiste. En effet, les deux formes présentées ci-après (cas d'un benzylidène Figure 40) sont envisageables pour nos dérivés.



**Figure 40** Configurations possibles pour nos composés **144** - **155**

Cependant, plusieurs équipes parmi lesquelles celle de Bolli<sup>226</sup> ont réalisé l'analyse par rayons X de composés similaires et ont ainsi mis en évidence l'unicité de la forme Z dans les produits de leurs synthèses. De plus, les effets d'encombrement stérique sur la forme E et la possibilité de former une liaison hydrogène (en pointillés) sur la forme Z peuvent laisser présager la même conclusion quant à la forme obtenue pour nos produits. Néanmoins, les

<sup>226</sup> M. H. Bolli, S. Abele, C. Binkert, R. Bravo, S. Buchmann, D. Bur, J. Gatfield, P. Hess, C. Kohl, C. Mangold, B. Mathys, K. Menyhart, C. Muller, O. Nayler, M. Scherz, G. Schmidt, V. Sippel, B. Steiner, D. Strasser, A. Treiber, T. Weller *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4198-4211.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

analyses n'ayant pas été réalisées sur nos composés, nous avons choisi de laisser la configuration de cette double liaison comme étant indéterminée.

### 3. Evaluation biologique des composés 144 - 155

Ces douze composés ont à leur tour été évalués biologiquement par la mesure de leur cytotoxicité et le calcul de l'IC<sub>50</sub> sur chacune des lignées étudiées. Les résultats obtenus sont indiqués ci-dessous (Figure 41 et Tableau 18).

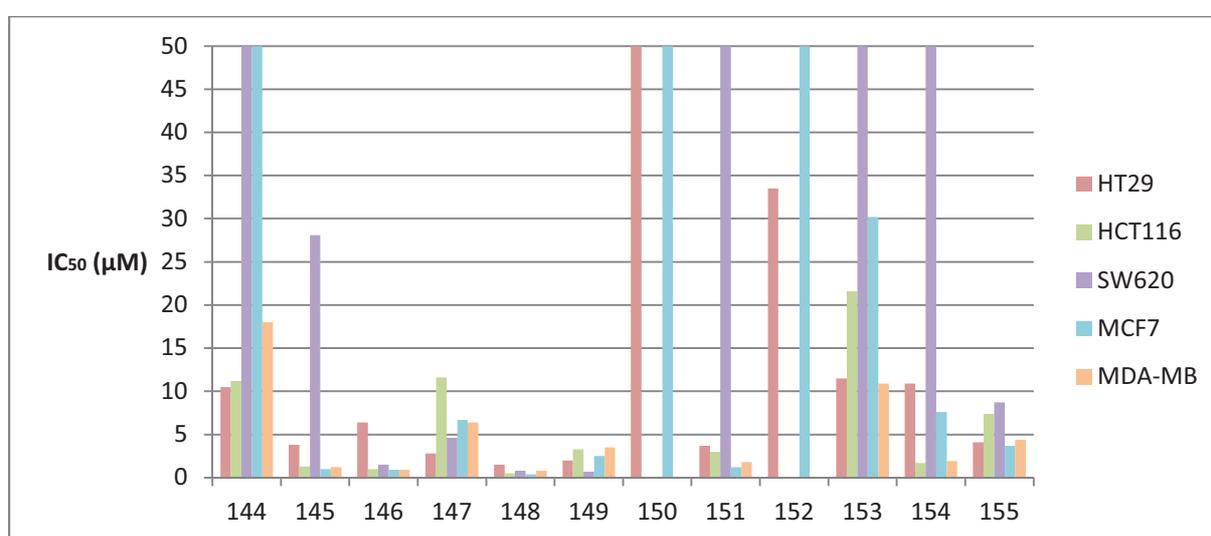


Figure 41 Comparaison des valeurs d'IC<sub>50</sub> obtenues pour les composés 144 - 155

Composé	IC <sub>50</sub> (µM)				
	HT29	HCT116	SW620	MCF7	MDA-MB
144	10,5 ± 5,8	11,2 ± 2,2	>50	>50	18,0 ± 1,8
145	3,8 ± 0,9	1,3 ± 0,1	28,1 ± 12,4	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,2
146	6,4 ± 1,5	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,04
147	2,8 ± 2,0	11,6 ± 3,4	4,6 ± 0,7	6,7 ± 0,3	6,4 ± 0,3
148	1,5 ± 1,2	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,4 ± 0,05	0,8 ± 0,01
149	2,0 ± 1,5	3,3 ± 0,1	0,7 ± 0,6	2,5 ± 0,3	3,5 ± 0,2
150	>50	ND	ND	>50	ND
151	3,7 ± 3,1	3,0 ± 0,6	>50	1,2 ± 0,1	1,8 ± 0,1
152	33,5 ± 4,4	ND	ND	>50	ND

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Composé	IC <sub>50</sub> (μM)				
	HT29	HCT116	SW620	MCF7	MDA-MB
<b>153</b>	11,5 ± 7,0	21,6 ± 1,1	>50	30,2 ± 6,5	10,9 ± 0,5
<b>154</b>	10,9 ± 3,1	1,7 ± 0,2	>50	7,6 ± 0,7	1,9 ± 0,1
<b>155</b>	4,1 ± 0,6	7,4 ± 0,7	8,7 ± 1,6	3,7 ± 0,7	4,4 ± 0,3

**Tableau 18** Valeurs d'IC<sub>50</sub> des composés **144 – 155** sur les 5 lignées étudiées

L'analyse de ces résultats nous a permis de tirer des conclusions quant à l'importance de la fonctionnalisation en position 5 de la thiazolidinone. En effet, bien que certains groupements entraînent une perte importante d'activité (**150** : 4-hydroxybenzylidène, **152** : heptylidène), les valeurs d'IC<sub>50</sub> des composés fonctionnalisés sont, dans la très grande majorité des cas, inférieures à celles obtenues pour le composé de référence **137** (17,1 ± 7,2 μM évaluée avec la lignée HT29) quelle que soit la lignée testée. Néanmoins, il est à noter que plusieurs composés (**145**, **151** et **154** notamment) actifs sur HT29 ou HCT116 ne présentent que peu ou pas de cytotoxicité sur les cellules SW620.

Ces résultats nous ont permis de sélectionner plusieurs groupements qui améliorent de façon significative les valeurs d'IC<sub>50</sub>. Ainsi les groupements 4-méthoxybenzylidène (**145**), 4-méthylbenzylidène (**146**), 4-chlorobenzylidène (**147**), 4-diméthylaminobenzylidène (**148**), 2-naphtylidène (**151**) et 4-fluorobenzylidène (**155**) constitueront la variation en position 5 pour les prochaines séries de thiazolidinones étudiées.

Afin de mieux comprendre l'origine de cet effet sur la croissance cellulaire nous avons étudié le potentiel inhibiteur des molécules sur l'activité des phosphatases CDC25 en prenant comme modèle d'étude l'isoforme CDC25A. Comme précisé dans le chapitre 1, les phosphatases CDC25 interviennent dans la régulation et la progression du cycle cellulaire. Ces protéines représentent par conséquent des cibles thérapeutiques intéressantes.

Nous avons réalisé un test d'inhibition de l'activité CDC25A en présence de chaque composé de la série **144-155** dilué à une concentration de 10 μM. Les pourcentages d'inhibition obtenus sont comparés avec la valeur obtenue pour la molécule BN82002 qui est utilisée comme un inhibiteur référencé de CDC25A. Les résultats sont présentés dans le graphique ci-après (Figure 42).

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

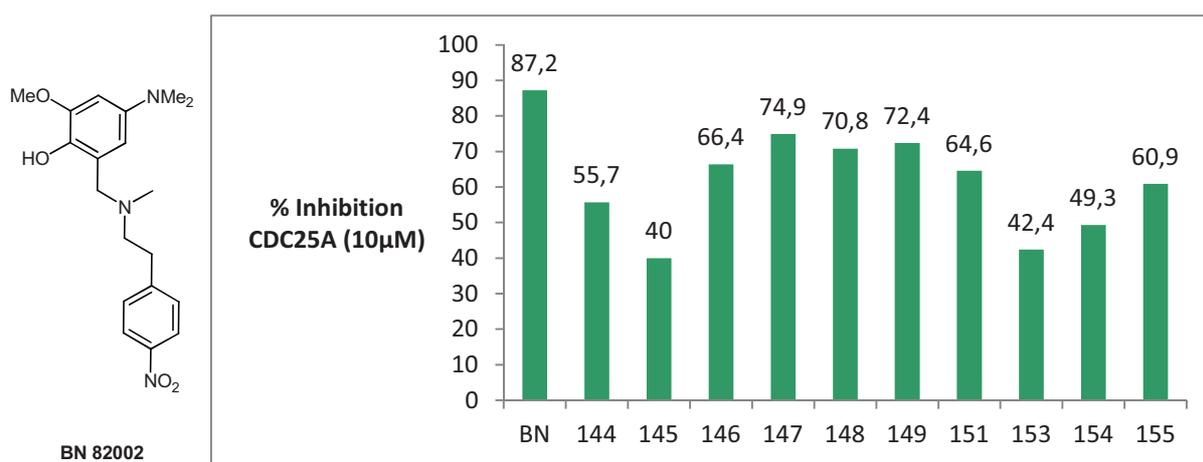


Figure 42 Test d'inhibition des phosphatases CDC25A (10µM)

Bien qu'aucun des composés testés ne montre une inhibition de CDC25A supérieure à celle du BN, plusieurs d'entre eux présentent des pourcentages relativement importants (147, 148 et 149 notamment). L'inhibition des CDC25A ne semble donc pas être l'élément prédominant pour expliquer l'activité observée pour cette série de thiazolidinones.

Puisqu'il existe un effet antiprolifératif sur les cellules testées, nous avons également analysé pour ces mêmes molécules la répartition des cellules dans le cycle cellulaire après 24 heures de traitement par une technique de cytométrie en flux.

Les résultats obtenus se sont révélés à la fois surprenants et intéressants. En effet nous avons constaté que malgré une proximité structurale évidente entre nos composés, qui pouvait laisser supposer un mécanisme d'action similaire et donc une distribution identique lors du test, la répartition est très différente d'un composé à l'autre (Figure 43).

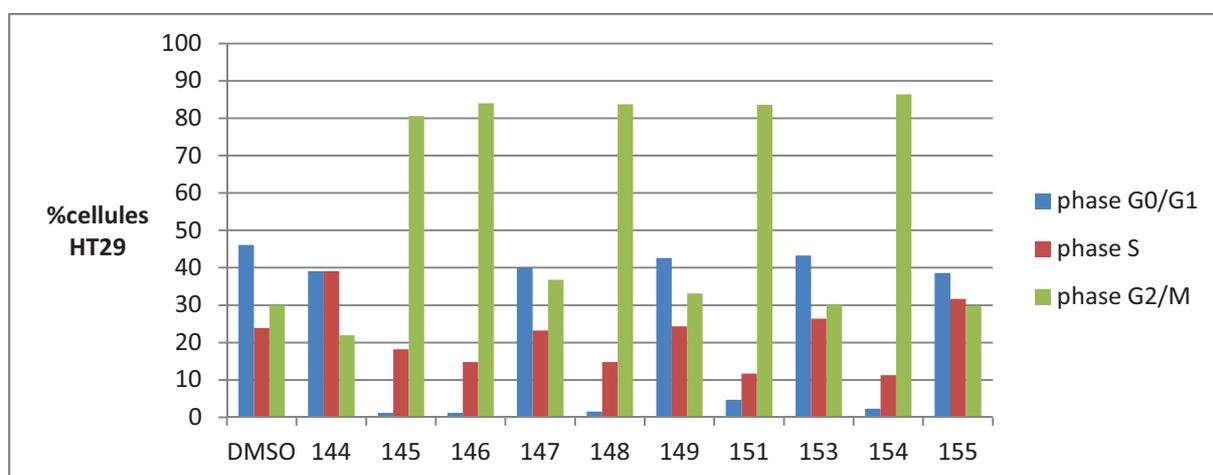


Figure 43 Distribution des cellules HT29 dans le cycle cellulaire (traitement 24h)

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

---

Deux groupes de composés se distinguent : un premier qui présente une distribution proche de celle du témoin (composés **144**, **147**, **149**, **153** et **155**) et un second qui montre un net blocage du cycle en phase G2/M (composés **145**, **146**, **148**, **151** et **154**). Une certaine logique a tout de même pu être constatée dans la composition de ces deux sous-groupes puisqu'on retrouve d'une part tous les composés portant un groupement 4-halogénobenzylidène (distribution « normale ») et de l'autre ceux portant des groupements assez proches comme le 4-méthoxybenzylidène et le 4-diméthylaminobenzylidène (blocage G2/M).

D'un point de vue biologique, nous ne pouvons pas exclure que l'accumulation en phase G2/M résulte de l'inhibition soit de CDC25B ou C. Au cours de ces travaux nous avons retenu de ne mesurer le potentiel inhibiteur des composés que sur l'activité CDC25A majoritairement impliqué dans le début du cycle cellulaire. D'autre part, l'accumulation des cellules en phase G2/M pour les composés testés n'a été réalisée que sur 24 heures. Il sera en conséquence intéressant de suivre l'évolution de la croissance cellulaire sur des temps plus longs ce qui permettra de vérifier si l'effet des molécules conduit à un effet cytostatique, avec arrêt de la croissance cellulaire ou conduit progressivement les cellules vers la mort cellulaire par apoptose.

Finalement, l'origine de l'activité de nos thiazolidinones fonctionnalisées en position 5 semble donc dépendante de la nature de cette fonctionnalisation, ce qui multiplie les cibles potentielles de ce type de composés.

### **II. Synthèse et évaluation des 2-thiényliminothiazolidinones N-substituées**

La seconde fonctionnalisation à laquelle nous nous sommes intéressés, a été l'introduction d'un substituant au niveau de l'atome d'azote du cycle thiazolidinone.

Les groupements que nous souhaitons étudier étant des groupements de type aromatique, l'introduction directe du substituant sur les composés synthétisés précédemment (**134** – **143**), via une réaction de substitution nucléophile par exemple, était difficile voire impossible. Nous avons donc dû avoir recours à d'autres méthodes de synthèse permettant d'obtenir directement le cycle thiazolidinone N-substitué. La méthode communément utilisée

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

pour réaliser ce type de synthèse à partir de composés aminés, tels que ceux à notre disposition, est un processus multi-étapes. Celui-ci consiste dans un premier temps à former la thiourée portant les deux futurs substituants de l'imine et de l'atome d'azote du cycle, par réaction entre une amine et un isothiocyanate, et dans un second temps de réaliser la cyclisation de cette thiourée pour former la thiazolidinone (Schéma 49).<sup>21,226,227</sup> Cette cyclisation peut s'effectuer théoriquement de deux façons, mais dans une très grande majorité des cas cités dans la littérature, les effets des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> favorisent l'une ou l'autre des deux formes. Par exemple, dans le cas où la thiourée est substituée par un groupement alkyle d'une part et un aryle d'autre part, la forme aryliminothiazolidinone sera favorisée par rapport à la forme alkyliminothiazolidinone.

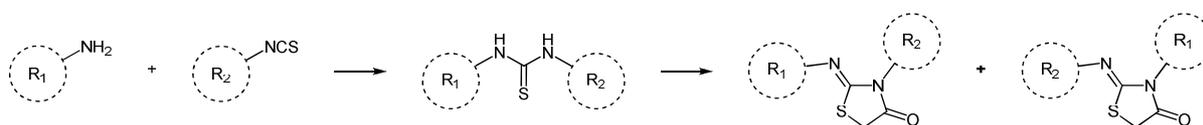


Schéma 49

Cette méthode nous a permis de réaliser la synthèse d'une première série de 2-thiényliminothiazolidinones N-substituées présentant différents substituants sur la position 5 du thiophène mais sans variations sur l'atome d'azote du cycle thiazolidinone (4-méthoxyphényl). Cependant, cette voie de synthèse a présenté, dans notre cas, l'inconvénient de donner les deux formes cyclisées dans des proportions équivalentes, du fait de la proximité structurale entre les deux substituants de la thiourée. Nous avons dû alors nous tourner vers une autre méthode décrite par Moghaddam *et al.*<sup>228</sup> et permettant la synthèse d'une seule des deux formes en une seule étape à partir d'un isothiocyanate et d'un 2-chloroacétamide (Schéma 50).

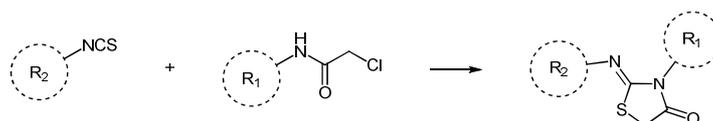


Schéma 50

<sup>227</sup> G. Pemawat, R. R. Dangi, G. L. Talesara *J. Ind. Chem. Soc.* **2010**, *11*, 1351-1358.

<sup>228</sup> F. M. Moghaddam, L. A. Hojabri *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 35-38.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Cette méthode alternative nous a permis d'une part de déterminer la structure des produits issus de la première voie de synthèse, et d'autre part d'obtenir une autre série d'analogues N-substitués de notre composé-référence **137**.

Nous allons donc d'abord décrire la synthèse de ces deux séries de thiazolidinones puis leur évaluation biologique.

### 1. Synthèse des N-(4-méthoxyphényl) thiazolidinones

#### a. Synthèse des N-(4-méthoxyphényl)-N'-thiényl thiourées

Pour réaliser la synthèse de ces thiourées N,N'-disubstituées, nous avons utilisé la méthode décrite précédemment pour la synthèse des thiourées primaires (Chapitre 3), en remplaçant la solution d'ammoniaque par un équivalent de p-anisidine et en conservant toutes les autres conditions opératoires (solvant, température, temps).

Nous avons donc agité à température ambiante pendant une vingtaine d'heures, un mélange équimolaire d'isothiocyanate **55** – **61** et de p-anisidine dans le dichlorométhane (Schéma 51) afin d'obtenir après traitement les thiourées attendues **156** – **162** avec une grande pureté et des rendements corrects (Tableau 19).

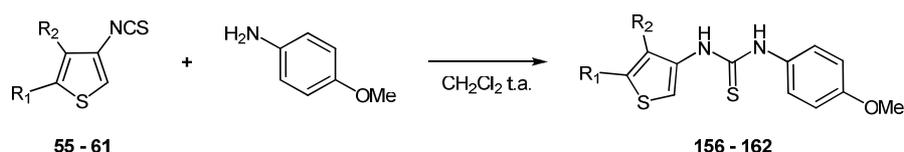
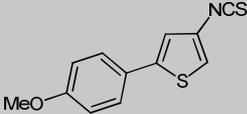
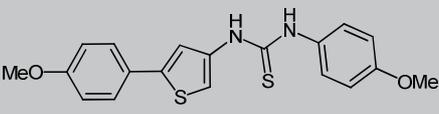
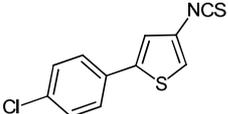
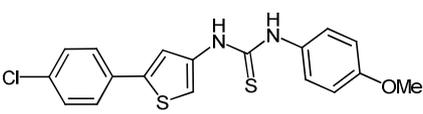
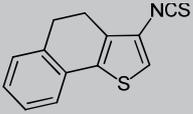
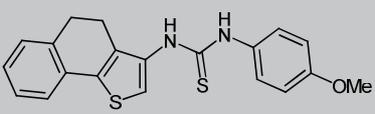
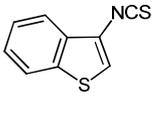
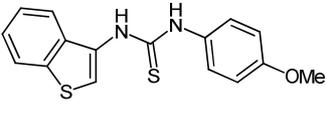
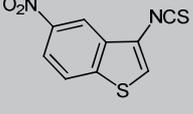
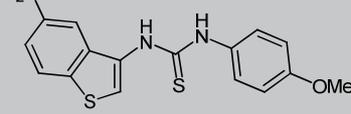


Schéma 51

Isothiocyanate	Thiourée	Composé	Rendement (%)
		<b>156</b>	75
		<b>157</b>	45

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Isothiocyanate	Thiourée	Composé	Rendement (%)
		<b>158</b>	48
		<b>159</b>	70
		<b>160</b>	90
		<b>161</b>	40
		<b>162</b>	78

**Tableau 19** Synthèse des N-(4-méthoxyphényl)-N'-thiényl thiourées

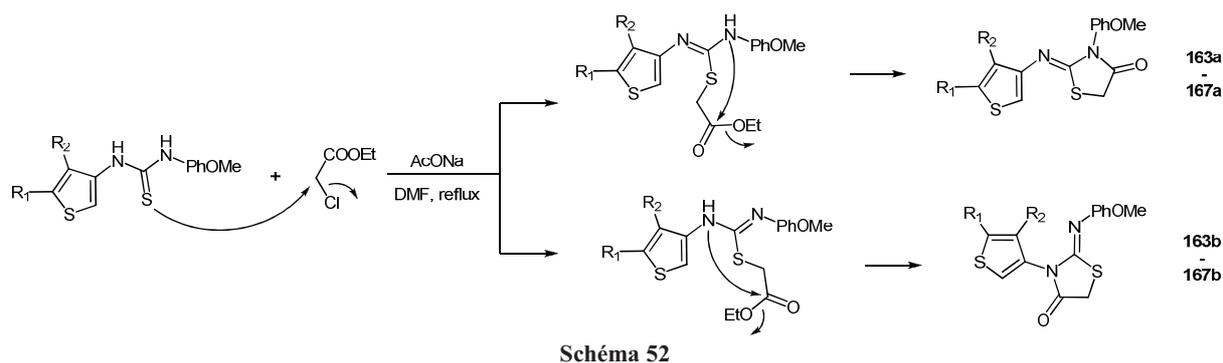
### **b. Cyclisation des thiourées**

La cyclisation des thiourées **156** – **162** nous a permis d'obtenir des composés présentant un substituant commun au niveau de l'atome d'azote de la thiazolidinone et une variation en position 5 du cycle thiophénique.

Cette cyclisation a été réalisée en portant au reflux une solution de thiourée et de chloroacétate d'éthyle dans le DMF en présence d'acétate de sodium en excès.<sup>21,226,229</sup> Cependant, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, cette cyclisation peut se réaliser sur deux positions différentes (Schéma 52) et la proximité structurale entre le thiophène et le benzène fait qu'aucune des deux possibilités n'est favorisée et que, par conséquent, les deux produits **a** et **b** sont obtenus. Néanmoins, nous avons réussi à séparer les deux composés par chromatographie sur gel de silice, excepté le cas des régioisomères impliquant un benzothiophène qui se sont révélés trop proches pour être séparés.

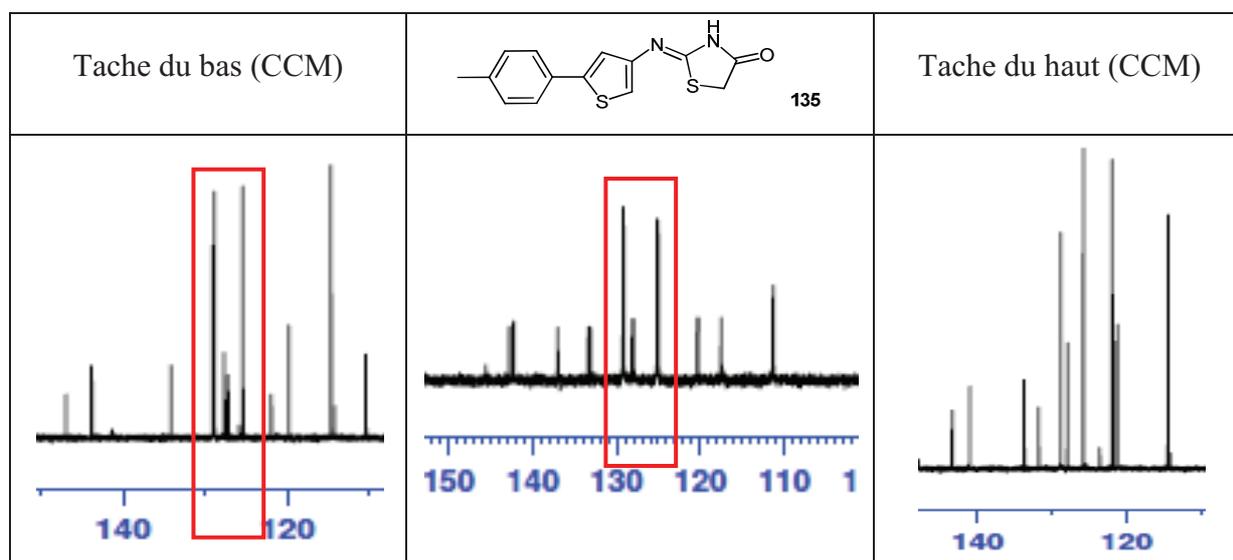
<sup>229</sup> D. R. St. Laurent, Q. Gao, D. Wu, M. H. Serrano-Wu *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1907-1910.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones



Nous avons donc ainsi obtenu nos produits cyclisés sous la forme de cinq paires de régioisomères. Cependant, les spectres RMN obtenus se sont avérés très proches et il nous était donc impossible à ce niveau d'attribuer sa structure à chacun des produits obtenus, d'autant que l'éloignement des protons et des carbones présentant des signaux caractéristiques rendait l'utilisation des corrélations RMN longue distance impossible.

Un premier élément de réponse quant à l'attribution des structures a été apporté par la comparaison des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  obtenus pour chaque couple de régioisomères avec celui de leur analogue non substitué sur l'atome d'azote (Composés **134** – **138**). En effet, l'une des deux structures possibles (forme **a**) étant nettement plus proche de celle des composés non substitués, nous avons logiquement supposé que le produit dont le spectre RMN serait le plus proche, correspondrait à la forme **a**. Cette comparaison menée par exemple sur les produits **135** (non substitué) et **164** (formes **a** et **b**) a donné le résultat présenté ci-après (Figure 44).



**Figure 44** Comparaison des spectres RMN des deux produits de cyclisation avec l'analogue non substitué

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

La plus grande ressemblance entre le composé non substitué et le second produit élué lors de la chromatographie (spot bas) nous laisse supposer que ce produit doit être celui qui est le plus proche au niveau de la structure, c'est-à-dire la forme **a**.

Pour nous en assurer, et ainsi pouvoir généraliser l'attribution des structures, nous avons eu recours à une autre voie de synthèse permettant d'obtenir une seule des deux formes. Elle consiste à chauffer un mélange équimolaire d'isothiocyanate et de 2-chloroacétamide, en présence de carbonate de potassium, à 40°C pendant une nuit (Schéma 53).

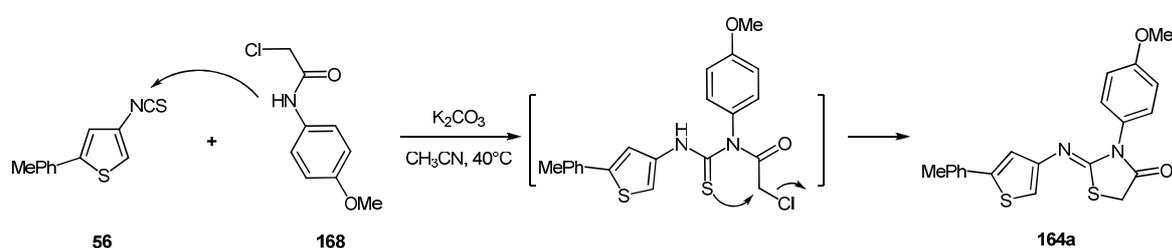


Schéma 53

En appliquant cette méthode à l'isothiocyanate **56** et au 2-chloroacétamide **168**, nous avons pu réaliser spécifiquement la synthèse du composé **164a** dont nous avons pu comparer les spectres RMN (<sup>13</sup>C notamment) avec ceux obtenus pour chacun des deux isomères et ainsi confirmer l'attribution de structure (Figure 45).

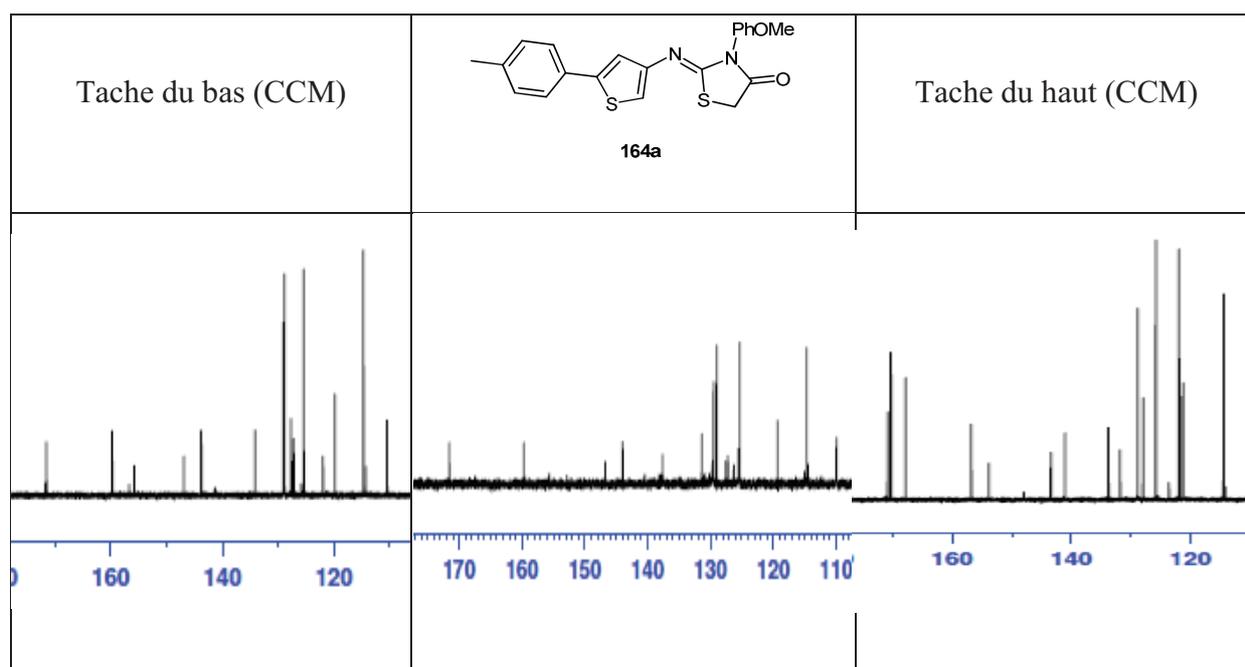


Figure 45 Comparaison des spectres RMN des isomères de 164

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

La comparaison nous permet cette fois de trancher définitivement et d'affirmer que le second produit élué est bien le même que celui obtenu spécifiquement par la seconde méthode et correspond à la forme **a** souhaitée initialement.

Nous avons donc synthétisé les couples de thiazolidinones N-substituées **163** – **167** avec des rendements relativement faibles, principalement du fait de l'isomérisie (Tableau 20). Parmi ces paires de régioisomères, les formes **b** qui n'étaient pas initialement attendues n'ont pas été étudiées par la suite.

Thiazolidinone		Composé	Rendement (%)	
Forme a	Forme b		Forme a	Forme b
		<b>163</b>	22	32
		<b>164</b>	40	30
		<b>165</b>	30	30
		<b>166</b>	45	25
		<b>167</b>	30	10

Tableau 20 Synthèse des thiazolidinones N-substituées

### 2. Synthèse des N-aryl thiazolidinones analogues de **137**

En complément de cette première série, nous avons également réalisé la synthèse d'analogues N-substitués de notre composé-référence **137** afin de pouvoir étudier l'influence de la substitution sur l'atome d'azote de la thiazolidinone. De plus, nous avons choisi d'introduire sur cette position des groupements proches de ceux ayant présenté les meilleurs

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

effets biologiques lors de la fonctionnalisation en position 5 de la thiazolidinone, afin de pouvoir également comparer l'influence de la position du groupement.

Pour éviter les difficultés de séparation et d'identification rencontrées lors de la synthèse de notre première série de thiazolidinones N-substituées, nous avons décidé d'utiliser la seconde voie de synthèse déjà évoquée (Schéma 53).

### a. Synthèse des 2-chloro-N-aryl acétamides

Comme nous l'avons dit précédemment, les acétamides sont des intermédiaires possibles pour accéder aux thiazolidinones N-substituées. Pour introduire un groupement aryle sur cet atome d'azote, il nous a donc fallu obtenir des chloroacétamides issus de dérivés de l'aniline, que nous avons ensuite fait réagir avec nos thiénylisothiocyanates (Schéma 50).

Nous avons donc synthétisé plusieurs chloroacétamides en appliquant la même méthode que pour l'accès aux 2-chloro-N-thiényl/sélénophényl acétamides **124 – 133**. Les amines aromatiques ont donc été solubilisées dans du DMF puis mises en présence de chlorure de chloroacétyle pendant quelques heures (Schéma 54).

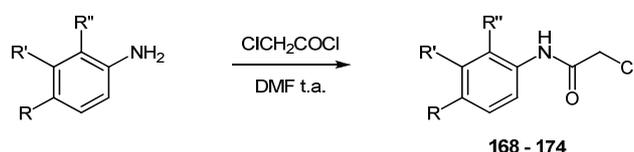
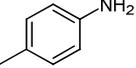
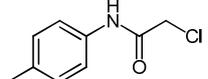
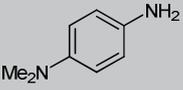
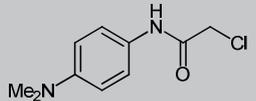
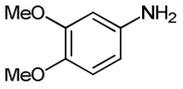
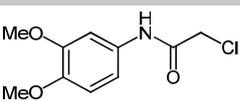
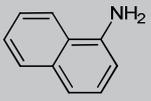
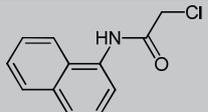


Schéma 54

Nous avons donc obtenu les acétamides **168 – 174** avec des rendements très satisfaisants (Tableau 21).

Aniline	Chloroacétamide	Composé	Rendement (%)
		<b>168</b>	85
		<b>169</b>	85
		<b>170</b>	50

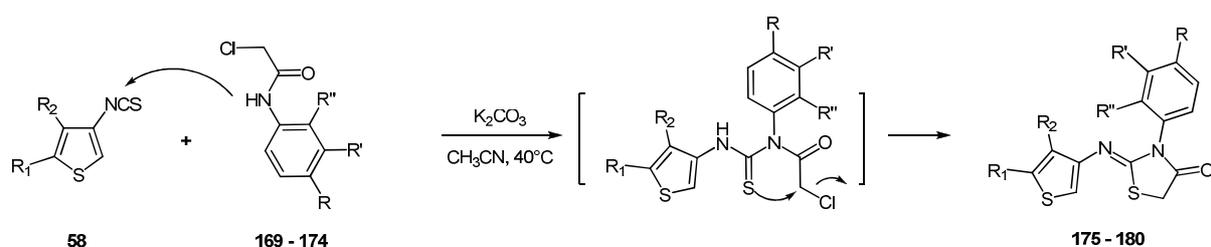
## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Aniline	Chloroacétamide	Composé	Rendement (%)
		<b>171</b>	87
		<b>172</b>	71
		<b>173</b>	65
		<b>174</b>	91

**Tableau 21** Synthèse des 2-chloro-N-aryl acétamides

### b. Synthèse des 2-thiényliminothiazolidinones N-substituées

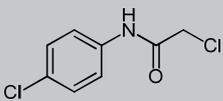
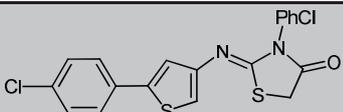
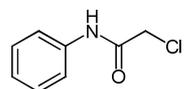
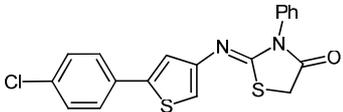
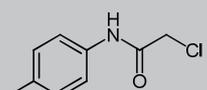
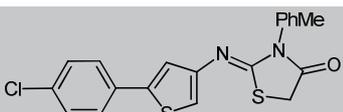
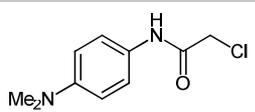
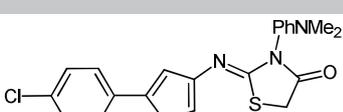
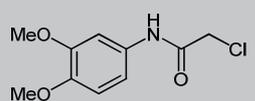
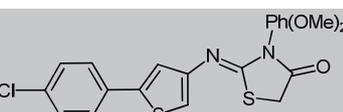
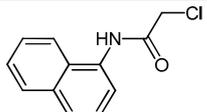
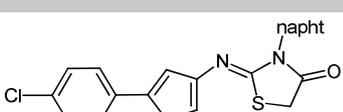
Grâce à cette série d'intermédiaires, nous avons pu accéder à six thiényliminothiazolidinones comportant un substituant de type aromatique sur l'atome d'azote, en utilisant la méthode déjà évoquée (Schéma 55).



**Schéma 55**

Nous avons donc appliqué cette procédure à notre isothiocyanate **58** et aux chloroacétamides **169 – 174** pour obtenir les thiazolidinones **175 – 180** avec des rendements bien meilleurs que lors de la première série (Tableau 22).

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Chloroacétamide	Thiazolidinone	Composé	Rendement (%)
		<b>175</b>	71
		<b>176</b>	83
		<b>177</b>	90
		<b>178</b>	84
		<b>179</b>	59
		<b>180</b>	92

**Tableau 22** Synthèse d'analogues N-substitués du composé-référence

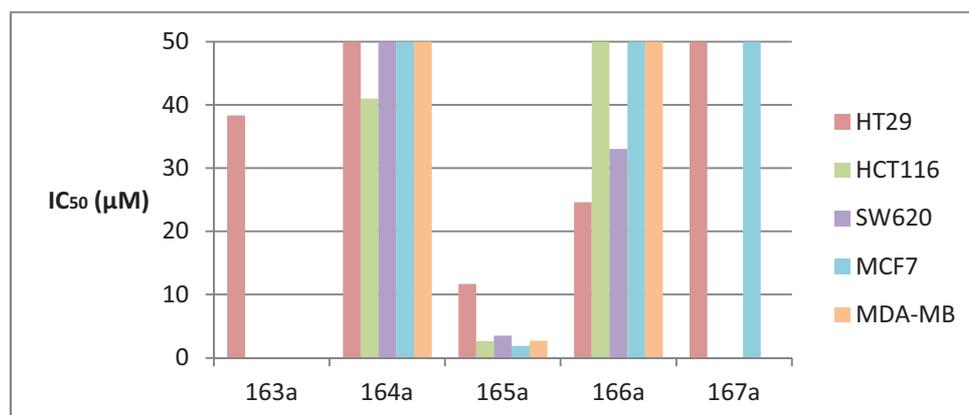
Nous avons ainsi obtenu deux séries de thiazolidinones N-substituées que nous avons évaluées biologiquement sur nos cinq lignées de cellules tumorales.

### **3. Evaluation biologique et influence de la substitution de l'atome d'azote**

L'évaluation de nos thiazolidinones N-substituées a été réalisée grâce au test MTT et s'est déroulée en deux temps. Dans un premier temps, nous avons testé les composés **163a-167a** pour déterminer si la répartition des activités était similaire à celle observée pour les thiazolidinones non-substituées. Nous avons ensuite testé les capacités antiprolifératives des composés **175-180** que nous avons associées à celles du composé **166a** puis comparées à celles du composé de référence **137** afin de déterminer si la substitution sur l'atome d'azote de la thiazolidinone (par un groupement de type aryle dans notre cas) avait une influence positive ou négative sur l'activité antitumorale de ces composés.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Les résultats obtenus pour la première série sont présentés ci-après (Figure 46).



**Figure 46** Détermination des IC<sub>50</sub> des composés **163a – 167a**

Composé	IC <sub>50</sub> (µM)				
	HT29	HCT116	SW620	MCF7	MDA-MB
<b>163a</b>	38,3 ± 7,7	ND	ND	ND	ND
<b>164a</b>	>50	41,0 ± 9,0	>50	>50	>50
<b>165a</b>	11,7 ± 1,1	2,66 ± 0,05	3,5 ± 0,1	1,9 ± 0,4	2,7 ± 0,2
<b>166a</b>	24,6 ± 7,8	>50	33,0 ± 6,6	>50	>50
<b>167a</b>	>50	ND	ND	>50	ND

**Tableau 23** Valeurs d'IC<sub>50</sub> obtenues pour les composés **163a – 167a**

Globalement, les résultats obtenus sont comparables à ceux obtenus pour les thiazolidinones non-substituées, avec des valeurs d'IC<sub>50</sub> relativement élevées et encore une fois une des plus basses valeurs d'IC<sub>50</sub> sur la lignée HT29 correspond au composé présentant un substituant 4-chlorophényl en position 5 du thiophène (**166a** IC<sub>50(HT29)</sub> = 24,6 ± 7,8µM). Un composé fait cependant exception (composé **165a** avec un 4-méthoxyphényl en position 5 du thiophène) puisqu'il s'est révélé particulièrement actif, avec des valeurs d'IC<sub>50</sub> inférieures à 12 µM sur les cinq lignées de cellules étudiées, alors que son analogue non substitué (**136**) ne présentait pas d'activité significative (IC<sub>50</sub> > 50 µM sur les cinq lignées). Une analyse par cytométrie de flux a été réalisée sur ce composé **165a** mais la distribution des cellules HT 29 observée étant assez proche de celle du contrôle, ceci ne nous a pas apporté de réelle information quand au mode d'action de ce composé (Figure 47).

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

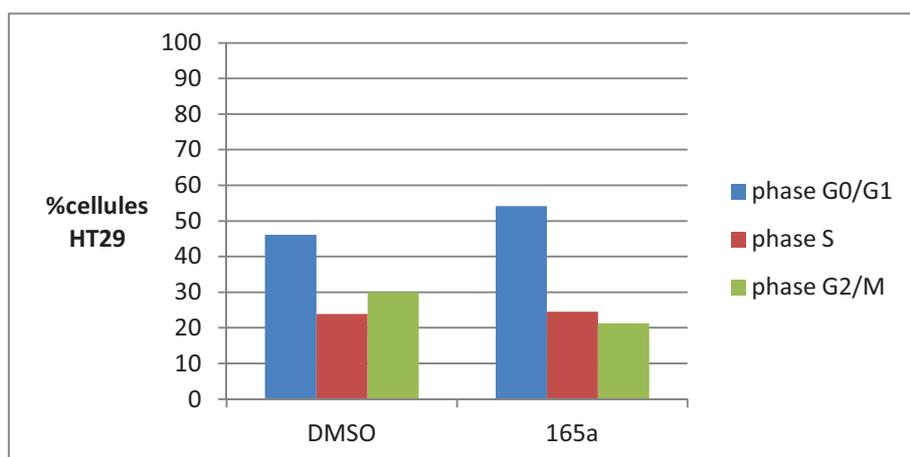


Figure 47 Distribution des cellules dans le cycle cellulaire avec ou sans traitement par **165a**

Néanmoins, la substitution sur l'atome d'azote de la thiazolidinone semble dans certains cas augmenter le potentiel antiprolifératif des dérivés. Pour étudier l'influence du groupement introduit sur cette position, nous avons donc réalisé une seconde série d'évaluations sur les analogues du composé-référence **137** différemment substitués (Figure 48).

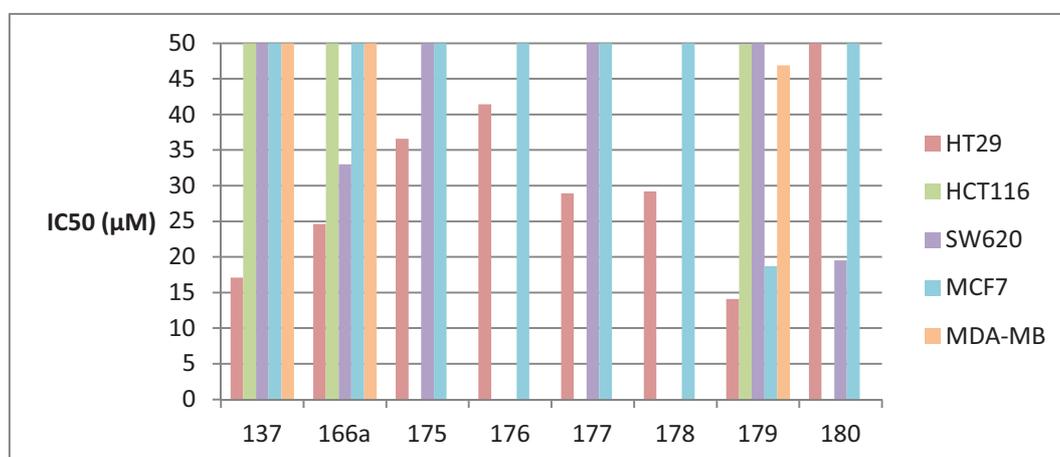


Figure 48 Evaluation biologique des thiazolidinones N-substituées

Composé	IC <sub>50</sub> (μM)				
	HT29	HCT116	SW620	MCF7	MDA-MB
<b>137</b>	17,1 ± 7,2	>50	>50	>50	>50
<b>166a</b>	24,6 ± 7,8	>50	33,0 ± 6,6	>50	>50
<b>175</b>	36,6 ± 3,9	ND	>50	>50	ND

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Composé	IC <sub>50</sub> (μM)				
	HT29	HCT116	SW620	MCF7	MDA-MB
<b>176</b>	41,4 ± 7,4	ND	ND	>50	ND
<b>177</b>	28,9 ± 8,6	ND	>50	>50	ND
<b>178</b>	29,2 ± 4,3	ND	ND	>50	ND
<b>179</b>	14,4 ± 2,7	49,8 ± 11,9	>50	18,7 ± 2,6	46,9 ± 4,8
<b>180</b>	>50	ND	19,51 ± 1,68	>50	ND

**Tableau 24** Valeurs d'IC<sub>50</sub> des analogues N-substitués de **137**

Comme pour la première série de thiazolidinones N-substituées, les résultats se sont révélés assez décevants puisqu'aucun composé n'a permis de réduire de façon significative les valeurs d'IC<sub>50</sub> par rapport à celles obtenues pour le composé de référence. Seul le composé **179** (substitué par un 3,4-diméthoxyphényl) a donné, dans une moindre mesure, de meilleurs résultats que la référence, notamment sur la lignée MCF7.

Nous avons donc vu que la fonctionnalisation de la thiazolidinone au niveau de l'atome d'azote ne permettait d'améliorer les propriétés antiprolifératives des composés que de façon isolée, soit sur un composé seul, soit sur une seule lignée cellulaire. Ainsi, l'introduction de groupements sur cette position présente un intérêt moindre par rapport à la position 5 (Tableau 18). C'est pour cela que dans la suite des travaux, nous nous sommes intéressés exclusivement aux thiazolidinones non-substituées sur l'atome d'azote.

### **III. Modification de l'hétérocycle**

#### **1. Passage au thiénothiazole et sélénolothiazole**

Après avoir mis en évidence l'influence positive de la fonctionnalisation en position 5 de nos 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones sur l'activité antiproliférative, et constaté le manque d'amélioration, voire la perte de l'effet, engendré par la substitution sur l'atome d'azote en position 3, nous nous sommes intéressés à différentes possibilités de modification de l'hétérocycle lié à l'imine en position 2 de nos thiazolidinones.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Une première modification a déjà été décrite précédemment par le remplacement du thiophène par un sélénophène, avec un résultat mitigé au niveau de l'effet cytotoxique. Ici, nous nous sommes penchés sur une modification un peu plus importante puisque nous avons substitué au thiophène initial, les bi-hétérocycles thiéno[3,2-*d*]thiazoles et sélénolo[3,2-*d*]thiazoles décrits dans le Chapitre 3. Afin de conserver au maximum l'analogie avec notre composé de référence **137**, nous avons réalisé cette étude à partir des bicycles **77** et **82** présentant également une substitution par un 4-chlorophényl.

### a. 2-Thiéno/sélénolothiazolylimino-1,3-thiazolidinones non substituées

Dans un premier temps, nous avons réalisé la synthèse et l'évaluation biologique des analogues de notre composé-référence **137**, c'est-à-dire des thiazolidinones ne présentant pas de substituants, afin d'avoir une première idée de l'influence du changement d'hétérocycle sur l'activité de nos composés sur les lignées de cellules tumorales.

La voie de synthèse que nous avons utilisée est exactement la même que celle que nous avons appliquée à nos aminothiophènes et aminosélénophènes **43** – **54**. Nous avons formé des chloroacétamides par réaction entre nos composés aminés **77** et **82** et le chlorure de chloroacétyle dans le DMF en quelques heures, puis formé le cycle thiazolidinone en portant au reflux pendant 3h une solution de ces chloroacétamides **181** - **182** dans l'éthanol en présence de thiocyanate d'ammonium (Schéma 56).

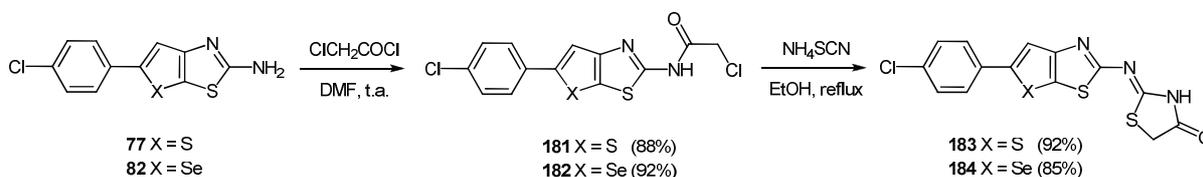


Schéma 56

Nous avons ainsi pu obtenir les composés attendus **183** – **184** avec de très bons rendements pour chacune des deux étapes.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Nous avons ensuite testé ces composés et avons comparé les valeurs d'IC<sub>50</sub> obtenues avec celles des analogues non condensés (thiophène et sélénophène) **137** et **143**. Les résultats sont présentés ci-dessous (Figure 49).

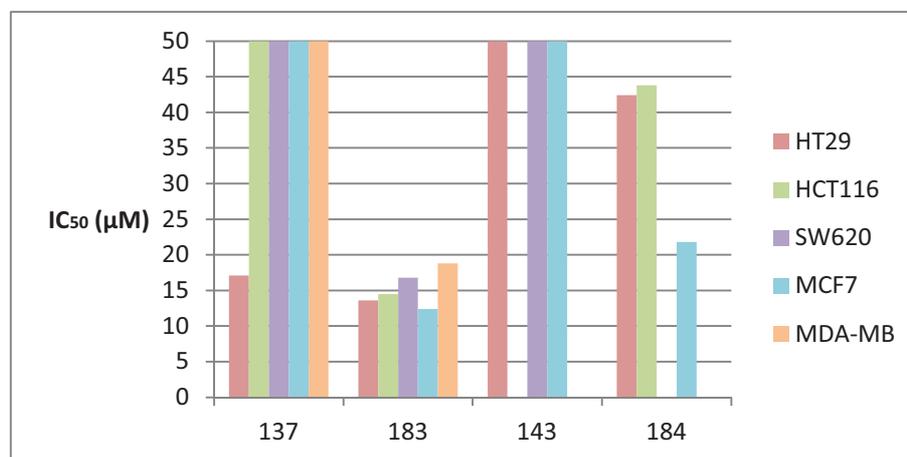


Figure 49 Comparaison des valeurs d'IC<sub>50</sub> des composés **137**, **143** et de leurs analogues condensés

Composé	IC <sub>50</sub> (µM)				
	HT29	HCT116	SW620	MCF7	MDA-MB
<b>137</b>	17,1 ± 7,2	>50	>50	>50	>50
<b>183</b>	13,6 ± 1,2	14,5 ± 4,4	16,8 ± 1,0	12,4 ± 1,6	18,8 ± 0,4
<b>143</b>	>50	ND	>50	>50	ND
<b>184</b>	42,4 ± 2,2	43,8 ± 4,6	ND	21,8 ± 1,0	ND

Tableau 25 Valeurs d'IC<sub>50</sub> obtenues pour les composés bicycliques

Les résultats obtenus montrent que la construction d'un cycle thiazolique condensé sur le thiophène ou le sélénophène permet de réduire de façon significative les valeurs d'IC<sub>50</sub> de nos dérivés de thiazolidinones, notamment dans le cas du thiéno[3,2-*d*]thiazole. En effet, nous avons vu que la thiazolidinone non substituée **137** ne présente de valeur inférieure à 50 µM que pour la lignée HT29 (17,1 ± 7,2µM) tandis que le composé bicyclique **183** (comportant le même substituant en position 5 du thiophène) montre des IC<sub>50</sub> inférieures à 20 µM sur les cinq lignées étudiées.

Cette nouvelle modulation, au niveau de l'hétérocycle (position 2 de la thiazolidinone), semble donc prometteuse en termes d'activité anti-proliférative.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

### b. Fonctionnalisation de la position 5

Au vu des résultats obtenus lors de l'évaluation des composés **183** – **184**, nous avons voulu combiner l'amélioration d'activité apportée par le bicyclic thieno[3,2-*d*]thiazole (Composé **183**) avec celle observée précédemment lors de la fonctionnalisation de la position 5 sur le composé de référence (Composés **144** – **155**).

Nous avons donc sélectionné six des groupements ayant permis une nette amélioration de l'activité biologique lors de leur insertion sur la position 5 de la thiazolidinone, et nous les avons introduits à la même position sur le composé bicyclique **183** en utilisant la même procédure que lors de la première série de fonctionnalisations.

Un mélange équimolaire de dérivé de thiazolidinone non substituée **183** et d'aldéhyde dans le méthanol est porté au reflux pendant une nuit en présence de pyrrolidine. Après refroidissement, le produit fonctionnalisé est récupéré par simple filtration (Schéma 57).

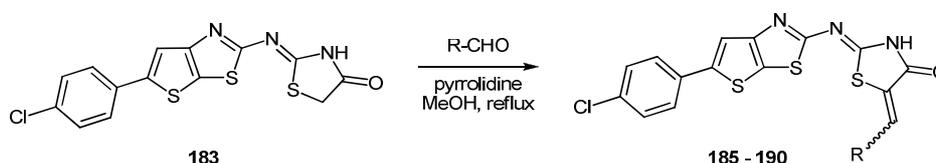
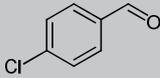
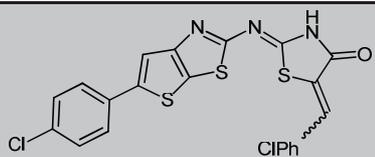
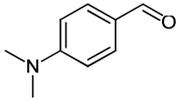
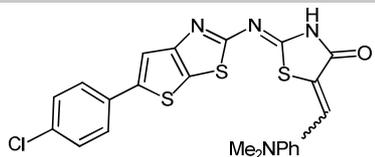
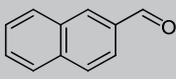
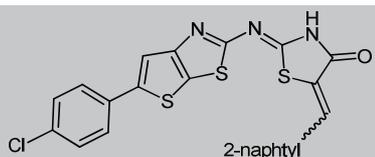
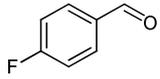
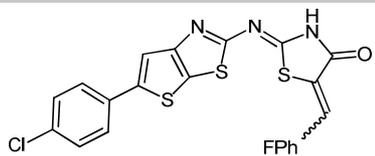


Schéma 57

Nous avons ainsi obtenu avec des rendements moyens à bons (Tableau 26) les composés **185** – **190** qui ont ensuite été testés sur les lignées de cellules tumorales.

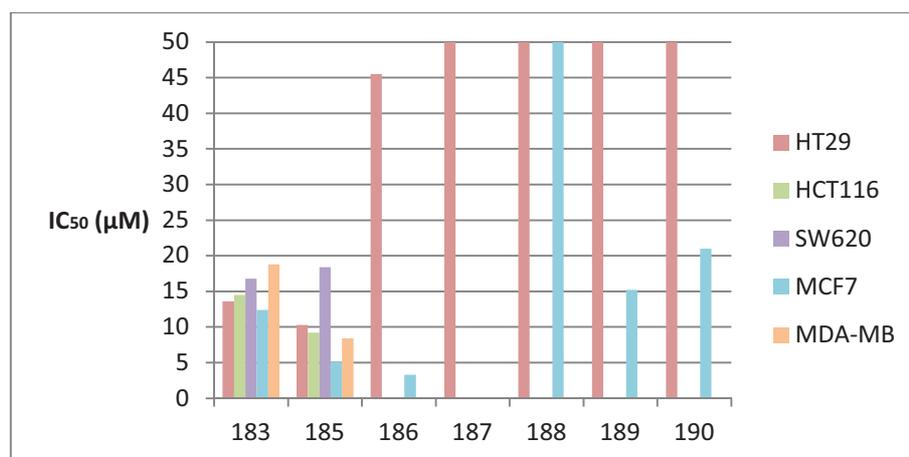
Aldéhyde	Thiazolidinone	Composé	Rendement (%)
		<b>185</b>	79
		<b>186</b>	78

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Aldéhyde	Thiazolidinone	Composé	Rendement (%)
		<b>187</b>	83
		<b>188</b>	50
		<b>189</b>	88
		<b>190</b>	82

**Tableau 26** Fonctionnalisation de la position 5 du composé **183**

L'évaluation de l'activité antiproliférative de ces composés a montré des résultats plutôt moyens. En effet, la nette amélioration apportée globalement par la fonctionnalisation en position 5, observée sur la série thiophénique (composés **144 – 155**), n'a pas pu être observée dans le cas des composés thiéno-thiazoliques (Figure 50).



**Figure 50** Influence de la fonctionnalisation en position 5 des dérivés thiéno-thiazoliques

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

Composé	IC <sub>50</sub> (μM)				
	HT29	HCT116	SW620	MCF7	MDA-MB
<b>183</b>	13,6 ± 1,2	14,5 ± 4,4	16,8 ± 1,0	12,4 ± 1,6	18,8 ± 0,4
<b>185</b>	10,3 ± 2,0	9,2 ± 0,3	18,4 ± 4,4	5,1 ± 1,9	8,4 ± 0,2
<b>186</b>	45,5 ± 5,8	ND	ND	3,3 ± 0,2	22,8 ± 0,2
<b>187</b>	>50	ND	ND	>50	ND
<b>188</b>	>50	ND	ND	>50	ND
<b>189</b>	>50	ND	ND	15,2 ± 1,7	ND
<b>190</b>	>50	ND	ND	21,0 ± 0,4	ND

**Tableau 27** Valeurs d'IC<sub>50</sub> des dérivés bicycliques fonctionnalisés en position 5

Il ressort néanmoins de ces résultats plusieurs informations. D'une part, il apparaît que la lignée MCF7 est plus sensible à ce type de structure que la lignée HT29. En effet, la majorité des composés testés ne présente pas d'activité sur les cellules colorectales mais montre une importante inhibition de la croissance des cellules mammaires. Le cas du composé **186** en est l'exemple le plus flagrant (Tableau 25). D'autre part, le cas particulier du composé **185**, qui est le seul présentant une activité satisfaisante parmi les six testés, tend à montrer que la structure des molécules (bicycle + fonctionnalisation) n'est pas en soi responsable de la perte d'activité, mais que celle-ci doit plutôt être imputée à la nature des substituants introduits sur la position 5.

Le caractère « exceptionnel » de ce composé **185** nous a incités à mener des tests complémentaires du même type que ceux réalisés sur les composés **144** – **155**. Si les tests de distribution dans le cycle cellulaire n'ont, à ce jour, pas encore été réalisés, les résultats du test d'inhibition de CDC25A à 10μM se sont révélés extrêmement prometteurs. En effet, ce composé **185** a montré une inhibition des phosphatases supérieure à 95% alors que le BN, qui est l'inhibiteur standard des CDC25A, présente une inhibition de 87,2%. Ainsi, le blocage de l'activité de ces CDC25A pourrait être à l'origine de perturbations du cycle cellulaire des cellules tumorales (chapitre 1) et ainsi expliquer l'inhibition de croissance observée lors du test MTT.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

### 2. Passage au thiazole

Après nous être intéressés au thiophène et au sélénophène puis au thiéno[3,2-*d*]thiazole et au sélénolo[3,2-*d*]thiazole, nous nous sommes logiquement penchés sur le cas du thiazole seul.

Notre démarche a été la même que précédemment, à savoir dans un premier temps la synthèse et l'évaluation de la thiazolidinone non substituée à partir de l'aminothiazole **84** présentant un substituant 4-chlorophényle, toujours par analogie avec notre référence, puis en fonction des résultats obtenus, la fonctionnalisation de la position 5 par les groupements qui s'étaient avérés les plus efficaces en série thiophénique.

#### a. Synthèse et activité de la 2-thiazolyliminothiazolidinone non substituée

Là encore nous avons utilisé la même méthode de synthèse que précédemment, à savoir la conversion du 4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-amine **84** en chloroacétamide **191** puis la cyclisation de celui-ci pour donner la thiazolidinone attendue **192** (Schéma 58). Les rendements pour ces deux réactions se sont avérés une nouvelle fois très satisfaisants et nous avons ainsi pu obtenir sans difficulté le produit souhaité qui a ensuite été testé.

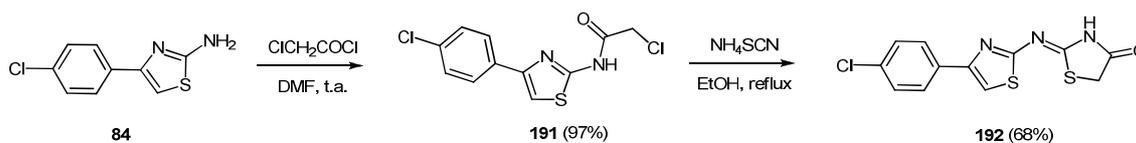


Schéma 58

La comparaison de l'activité antiproliférative de ce composé avec celles de ses deux analogues portant un autre type d'hétérocycle (**137** et **183**) a encore une fois été réalisée grâce au test MTT (Figure 51).

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

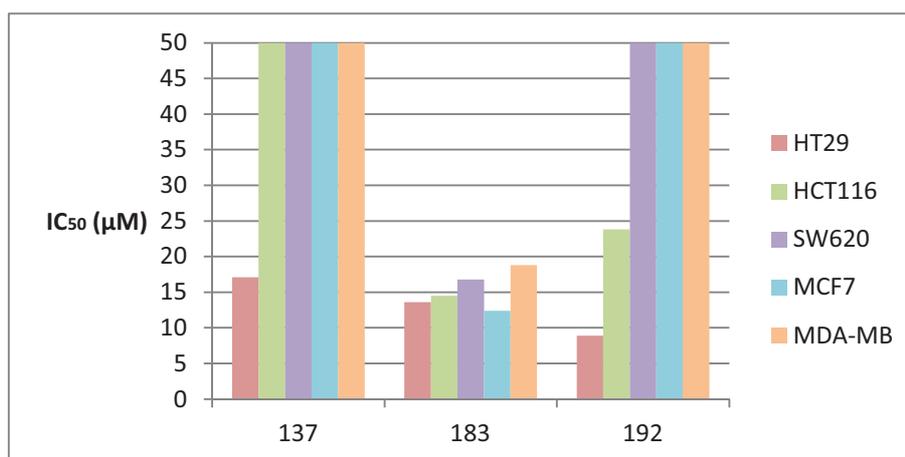


Figure 51 Comparaison des principaux hétérocycles utilisés

Composé	IC <sub>50</sub> (µM)				
	HT29	HCT116	SW620	MCF7	MDA-MB
137	17,1 ± 7,2	>50	>50	>50	>50
183	13,6 ± 1,2	14,5 ± 4,4	16,8 ± 1,0	12,4 ± 1,6	18,8 ± 0,4
192	8,9 ± 2,1	23,8 ± 6,8	>50	>50	>50

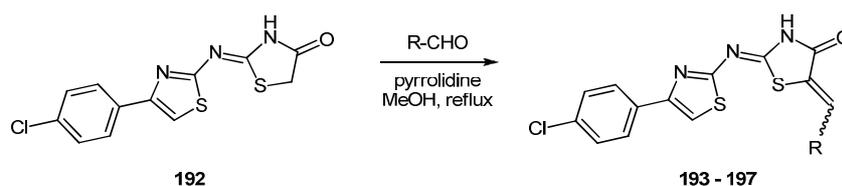
Tableau 28 Valeurs d'IC<sub>50</sub> des différents analogues de thiazolidinones non substituées

En termes d'activité globale (sur les cinq lignées étudiées), le remplacement du cycle thiophénique par un cycle thiazolique ne semble pas apporter d'amélioration aussi importante que l'introduction du thiénothiazole. En effet, quand le composé **183** permet d'obtenir des valeurs d'IC<sub>50</sub> inférieures à 20 µM sur les cinq lignées, celles-ci restent au-delà des 50 µM dans trois cas sur cinq pour le composé **192**. Néanmoins, la valeur obtenue pour ce composé **192** sur la lignée HT29, qui a guidé nos travaux, nous a paru encourageante et nous a amenés là encore à réaliser la fonctionnalisation en position 5 de la thiazolidinone en espérant réduire encore les valeurs d'IC<sub>50</sub> et ainsi améliorer l'activité antiproliférative de nos composés.

### b. Fonctionnalisation de la position 5

Nous avons donc repris cinq des groupements ayant présenté la meilleure influence en série thiophénique et nous les avons introduits sur la position 5 du cycle thiazolidinone du composé **192** en utilisant la méthode décrite précédemment (Schéma 59).

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones



Une nouvelle fois, les composés fonctionnalisés **193 – 197** ont été obtenus avec de très bons rendements (supérieurs à 68% Tableau 29) et ont pu être testés pour leur activité antitumorale.

Aldéhyde	Thiazolidinone	Composé	Rendement (%)
		<b>193</b>	79
		<b>194</b>	68
		<b>195</b>	86
		<b>196</b>	85
		<b>197</b>	82

**Tableau 29** Fonctionnalisation de la position 5 du composé **192**

L'évaluation de ces composés fonctionnalisés a montré des résultats extrêmement intéressants en termes de potentiel antiprolifératif avec des valeurs d'IC<sub>50</sub> inférieures à 1µM (Figure 52).

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

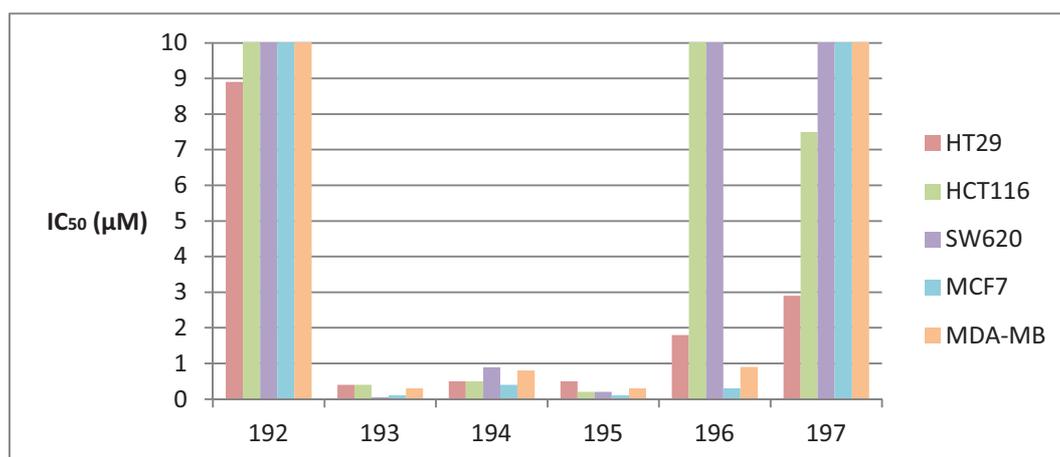


Figure 52 Potentiels antiprolifératifs comparés des analogues thiazoliques

Composé	IC <sub>50</sub> (µM)				
	HT29	HCT116	SW620	MCF7	MDA-MB
<b>192</b>	8,9 ± 2,1	23,8 ± 6,8	>50	>50	>50
<b>193</b>	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,1 ± 0,02	0,3 ± 0,03
<b>194</b>	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,89 ± 0,1	0,4 ± 0,05	0,8 ± 0,1
<b>195</b>	0,5 ± 0,1	0,2 ± 0,02	0,20 ± 0,1	0,1 ± 0,02	0,3 ± 0,002
<b>196</b>	1,8 ± 0,3	1,2 ± 0,03	20,3 ± 2,8	0,3 ± 0,1	0,9 ± 0,05
<b>197</b>	2,9 ± 0,7	7,5 ± 4,3	>50	>50	>50

Tableau 30 Valeurs d'IC<sub>50</sub> obtenues pour les analogues thiazoliques fonctionnalisés

L'influence de la fonctionnalisation en position 5 rejoint cette fois ce qui avait pu être observé avec la série thiophénique, à savoir une nette amélioration du potentiel antiprolifératif par rapport au composé non substitué (ce qui n'était globalement pas le cas pour les thiénothiazoles). Exception faite du composé **197**, pour lequel l'amélioration n'est visible que sur les lignées HT29 et HCT116, les thiazolidinones dérivées du thiazole sont celles qui présentent le plus fort potentiel antiprolifératif parmi celles que nous avons synthétisées. Nous avons donc cherché à déterminer l'origine de ce potentiel en réalisant les tests d'inhibition des CDC25A et l'analyse du cycle cellulaire (dont les résultats ne sont pas encore disponibles).

Les résultats du test d'inhibition de CDC25A sont présentés ci-après (Figure 53).

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

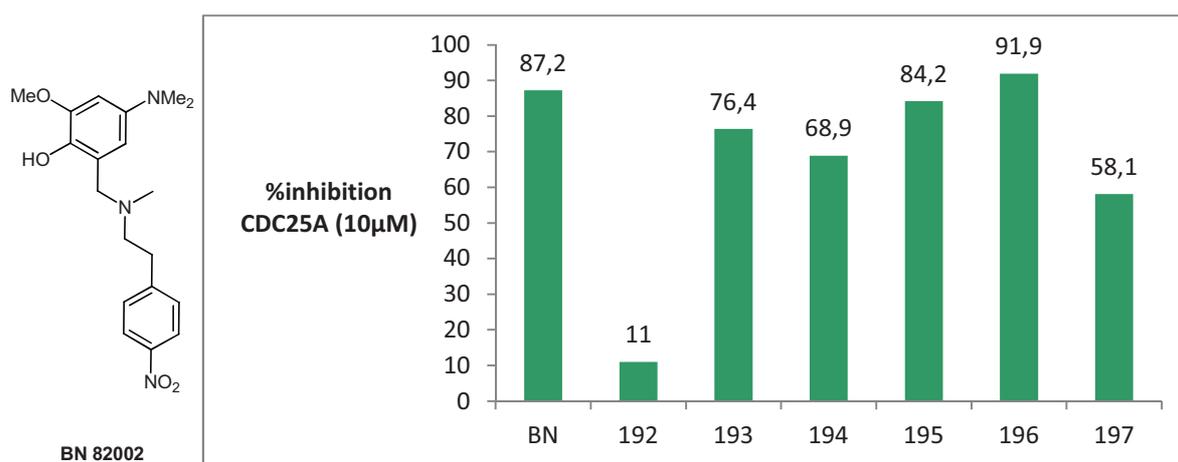


Figure 53 Inhibition des phosphatases CDC25A par les composés 192 – 197

Les pourcentages obtenus pour cette série de composés sont globalement supérieurs à ceux obtenus pour les composés 144 – 155, notamment le composé 196 qui présente une inhibition supérieure à celle de l'inhibiteur référence (91,9% contre 87,2%). De plus, une certaine corrélation entre ces pourcentages d'inhibition et l'activité antiproliférative peut être établie puisque l'on remarque que la thiazolidinone non fonctionnalisée qui présentait les valeurs d'IC<sub>50</sub> les plus élevées, présente également le pourcentage d'inhibition le plus faible. A l'inverse, le composé 195 présente à la fois un fort potentiel antiprolifératif et une importante inhibition de CDC25A. Cependant, le composé ayant le plus fort potentiel inhibiteur de phosphatase dans cette série ne correspond pas à celui ayant les valeurs d'IC<sub>50</sub> les plus basses. L'inhibition des phosphatases CDC25A semble donc jouer un rôle important dans l'activité antitumorale de cette série de composés mais d'autres cibles doivent également intervenir. Notamment, et d'après les données obtenus pour d'autres types de molécules testées au laboratoire, il est possible que les dérivés de thiazolidinone soient également des inhibiteurs de l'activité des deux autres isoformes de CDC25 B et C, renforçant ainsi l'efficacité anti proliférative sur les cellules testées. Les résultats des tests de cycle cellulaire devraient apporter de nombreuses informations quant à celles-ci.

## Chapitre 4 : Synthèse et activités biologiques des 2-iminothiazolidin-4-ones

### Conclusion du chapitre

A partir d'hétérocycles présentant une fonction amine primaire, nous avons donc réalisé la synthèse de plusieurs familles de thiazolidinones, présentant différents groupements sur les trois sites de variations disponibles, au niveau de la fonction imine, de la position 5 ou de l'atome d'azote du cycle thiazolidinone.

L'évaluation pharmacologique de ces composés nous a permis d'identifier plusieurs composés ou groupes de composés présentant un potentiel antiprolifératif marqué par des valeurs d'IC50 de l'ordre du micro-molaire sur plusieurs lignées de cellules tumorales aux propriétés diverses (Figure 54).

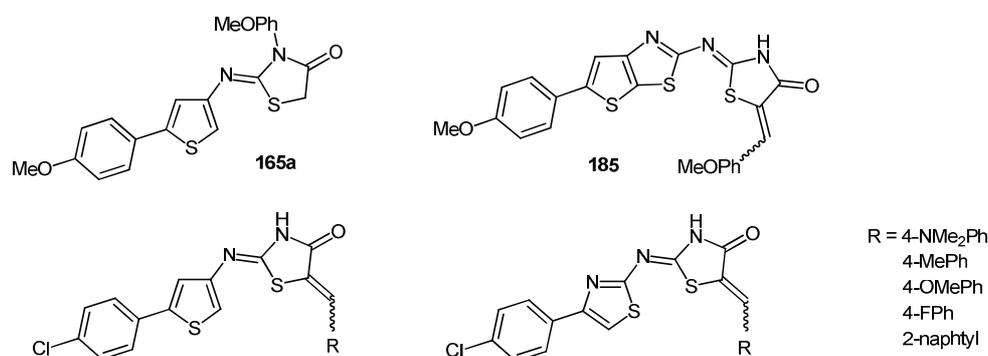


Figure 54 Structures des composés les plus actifs

En outre, des tests complémentaires relatifs au déroulement du cycle cellulaire des cellules tumorales en présence des composés les plus actifs, ont permis d'ouvrir de premières pistes quant aux mécanismes d'action de ces composés, notamment par inhibition des phosphatases CDC25A. Des tests plus approfondis, ou plus diversifiés en termes de cibles, guidés par les résultats des tests de cycle cellulaire en cours, permettront de préciser encore ce mode d'action.



Chapitre 5 :  
Synthèse et  
Activités biologiques des  
Thiourées N,N'-disubstituées  
et des 1,3,4-Thiadiazoles



## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Pr. Robert Kiss (Laboratoire de Toxicologie, Institut de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles), nous avons eu la possibilité de faire réaliser un certain nombre de tests afin de déterminer l'activité antitumorale d'une série de nos intermédiaires réactionnels (thiourées) que nous avons complétée par la suite. Enfin, nous avons également synthétisé une série de composés originaux, obtenus à partir de nos intermédiaires isothiocyanates (1,3,4-thiadiazoles) et qui sera prochainement évaluée.

Nous allons donc dans ce chapitre décrire d'une part la synthèse de la série complémentaire de thiourées et les premiers résultats biologiques obtenus pour l'ensemble des thiourées, et d'autre part la synthèse d'une série de 1,3,4-thiadiazoles présentant un substituant de type thiophénique, que nous allons également faire tester.

### I. Synthèse et Activités des N-aryl-N'-thiényl thiourées

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, nous avons eu recours à des composés de type thiourée en tant qu'intermédiaires pour accéder aux thiazolidinones N-substituées.

Or les thiourées sont également connues pour avoir de nombreuses activités biologiques telles que des activités anticonvulsantes,<sup>230</sup> antimicrobiales,<sup>231</sup> antibactériennes,<sup>232</sup> antituberculeuses,<sup>233</sup> anti-HIV<sup>234</sup> et anticancéreuses (Figure 55).<sup>235</sup>

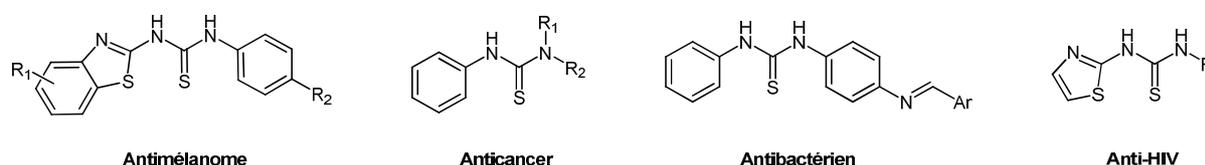


Figure 55 Exemples de thiourées à activité biologique

<sup>230</sup> G. Heinisch, B. Matuszczak, D. Rakowitz *Archiv der Pharmazie* **1997**, *7*, 207-210.

<sup>231</sup> J. Chuanfei, L. Yong-Ju, H. Hongwu *Archiv der Pharmazie* **2011**, *11*, 741-744.

<sup>232</sup> H.-J. Zhang, X. Qin, K. Liu, D.-D. Zhu, X.-M.-Wang, H.-L. Zhu *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5708-5715.

<sup>233</sup> S. Karakus, S. Rollas *Il Farmaco* **2002**, *57*, 577-581.

<sup>234</sup> P. Thanigaimalai, K.-C. Lee, V. K. Sharma, C. Joo, W.-J. Cho, E. Roh, Y. Kim, S.-H. Jung *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6824-6828.

<sup>235</sup> R. M. Kumbhare, T. Dadmal, U. Kosurkar, V. Sridhar, J. V. Rao *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 453-455.

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

C'est ce dernier type d'activité qui nous a intéressé plus particulièrement. Nous avons dans un premier temps testé sur six lignées de cellules tumorales les thiourées **156-162** qui nous avaient servi d'intermédiaires, puis en fonction des résultats obtenus, nous avons réalisé la synthèse d'une série complémentaire qui a elle aussi été testée sur ces mêmes lignées.

Les lignées qui ont été étudiées sont les suivantes :

- MCF-7 : adénocarcinome mammaire humain.
- A549 : adénocarcinome d'épithélium pulmonaire humain.
- PC3 : carcinome de prostate métastatique humain.
- U373 : glioblastome astrocytaire humain.
- Hs683 : oligodendrogliome humain.
- SKMEL-28 : mélanome humain.

### 1. Evaluation de la première série de thiourées

La première étape de ce travail a donc été l'évaluation de notre série de thiourées substituées d'un côté par un groupement 4-méthoxyphényl et de l'autre par un thiophène substitué en position 5 ou un benzothiophène (Figure 55).

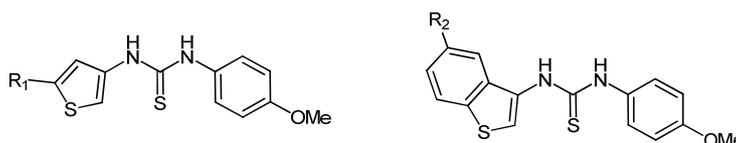
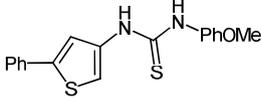
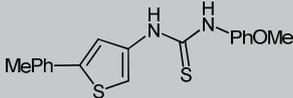
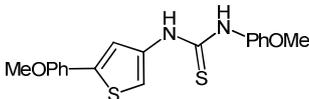
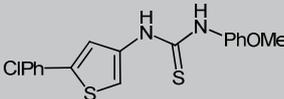
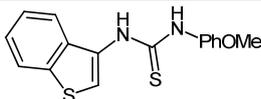
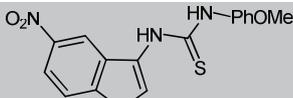


Figure 56 Structures générales des thiourées de la première série

L'évaluation de l'activité de ces composés a été réalisée à l'aide du test colorimétrique MTT après trois jours de culture en présence du composé. Nous avons ainsi pu déterminer l'IC<sub>50</sub> de chacun des composés sur chacune des lignées de cellules tumorales citées précédemment ainsi qu'une IC<sub>50</sub> moyenne pour l'ensemble des lignées qui nous a permis de classer ces composés (Tableau 31).

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

Composé	Structure	IC <sub>50</sub> (μM)						Moy.
		MCF 7	A549	PC3	U373	Hs683	SKMEL 28	
156		40	60	94	81	61	90	71
157		45	46	72	29	45	44	47
158		74	>100	>100	37	>100	>100	>85
159		73	16	43	9	19	52	35
161		80	>100	>100	>100	>100	>100	>97
162		37	65	52	85	73	80	65

**Tableau 31** Evaluation biologique MTT des N-(4-méthoxyphényl)-N'-thiényl thiourées

Malgré une importante proximité structurale entre les composés, les résultats montrent d'importantes variations en termes d'activité. Par exemple, pour une même lignée (U373), les valeurs d'IC<sub>50</sub> s'échelonnent de 9 (composé **159**) à plus de 100 μM (composé **161**).

Certains écarts de valeur que nous avons pu observer restent cependant surprenants. D'une part, nous avons constaté que le remplacement d'un groupement méthyle par un méthoxy (composés **157** et **158**) entraînait une perte d'activité sur quatre des six lignées, malgré la proximité de ces deux substituants, peut-être du fait de l'allongement de la structure ou des effets électroniques liés à l'atome d'oxygène. D'autre part, la comparaison des résultats obtenus pour les composés **161** et **162** nous montre que la présence d'un groupement

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

nitro en position 6 du benzothiophène peut avoir le même type d'effet et entraîne une amélioration de l'activité sur cinq des six lignées.

Ces premiers résultats nous ont permis d'isoler quatre composés actifs sur les six lignées (**156**, **157**, **159** et **162**). Parmi ceux-ci, le plus intéressant s'est révélé être le composé **159**, avec des valeurs d'IC<sub>50</sub> inférieures à 73 µM et une valeur moyenne de 35 µM. Nous pouvons remarquer que comme dans le cas des dérivés de thiazolidinones étudiés auparavant, le composé le plus actif est celui présentant un groupement 4-chlorophényl en position 5 du cycle thiophénique.

Afin de compléter cette série de composés et de réaliser une étude structure-activité un peu plus avancée, permettant notamment d'expliquer les écarts évoqués précédemment, nous avons conçu et synthétisé une série complémentaire de N-aryl-N'-thiénylthiourées que nous allons décrire présentement.

### 2. Conception et synthèse d'une série complémentaire de thiourées

Nous avons donc réalisé la synthèse de six nouvelles thiourées en utilisant la méthode décrite dans le chapitre précédent et consistant à mettre en présence l'isothiocyanate correspondant au composé thiophénique et un dérivé d'aniline dans le dichlorométhane pendant une nuit (Schéma 60). Nous avons ainsi obtenu les composés **198-203** avec des rendements moyens (Tableau 32).

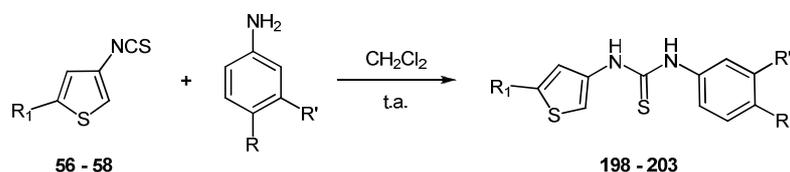
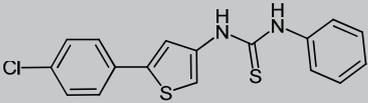
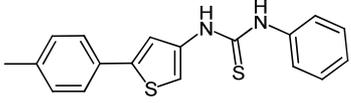
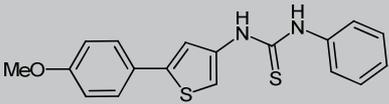
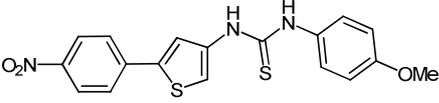
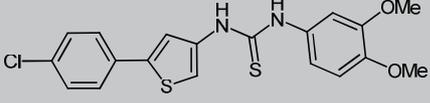
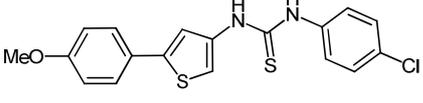


Schéma 60

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

Structure	Composé	Rendement (%)
	<b>198</b>	40
	<b>199</b>	40
	<b>200</b>	93
	<b>201</b>	36
	<b>202</b>	50
	<b>203</b>	38

**Tableau 32** Synthèse d'une série complémentaire de N-aryl-N'-thiényl thiourées

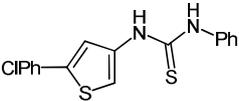
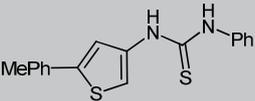
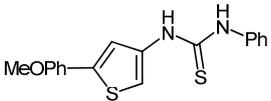
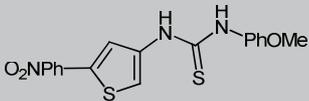
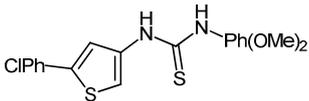
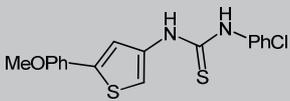
Comme nous l'avons déjà signalé, ces composés ont été choisis de façon à pouvoir être comparés avec ceux de la première série :

- Les composés **198**, **199** et **200** vont être comparés respectivement avec les composés **159**, **157** et **158** afin de déterminer l'importance du groupement méthoxy sur la partie droite de la structure.
- De même, les composés **198**, **159** et **202** peuvent montrer l'intérêt ou non d'accroître le nombre de méthoxy sur le groupement N-aryl.
- Le composé **201** va permettre de savoir si la présence d'un groupement nitro en position 4 d'un phényl permet d'améliorer l'activité, comme entre **161** et **162**.
- Enfin, le composé **203** va permettre de déterminer si la position des groupements 4-méthoxyphényl et 4-chlorophényl doit être définie, par comparaison avec le composé **159**.

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

### 3. Evaluation de la série complémentaire et étude structure-activité

Cette nouvelle série de thiourées a donc été testée à l'aide du test MTT sur les six mêmes lignées que la première série, afin de déterminer la valeur d'IC<sub>50</sub> de chaque composé sur chaque lignée (Tableau 33).

Composé	Structure	IC <sub>50</sub> (μM)						Moy.
		MCF7	A549	PC3	U373	Hs683	SKMEL 28	
198		34	30	30	>100	>100	96	>65
199		37	45	74	40	>100	>100	>66
200		36	36	41	37	42	42	39
201		50	72	84	92	82	97	80
202		28	28	31	69	61	41	43
203		33	32	34	35	33	28	33

**Tableau 33** Evaluation biologique MTT de la série complémentaire de thiourées

Ces résultats, recoupés avec ceux obtenus pour la première série testée, nous ont permis de déterminer un certain nombre de paramètres importants pour conserver l'activité de ces structures.

Dans un premier temps, la position du groupement nitro, qui constituait la seule différence entre les composés **161** (inactif) et **162** (actif), apparaît comme primordiale. En

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

---

effet, le composé **201** possédant lui aussi un groupement nitro, mais orienté différemment dans l'espace, ne présente pas une meilleure activité que le composé **156**. L'activité de ce composé **162** est donc liée à la fois à la structure benzothiophène et à la position du groupement nitro en position 6 de celle-ci.

Néanmoins, ce groupement nitro n'est pas celui qui permet d'apporter la meilleure activité. En effet, la présence d'un groupement méthoxy semble indispensable au vu des résultats obtenus d'une part pour les composés **157** et **159** (présence du méthoxy, composés actifs) et d'autre part **198** et **199** (pas de méthoxy, peu actifs) qui ne diffèrent que par la présence d'un méthoxy en position 4 du phényle sur la partie droite de la structure.

Nous avons également pu observer que la multiplication du nombre de groupement méthoxy, sur les positions étudiées de cette partie droite, ne permettait pas d'améliorer l'activité du composé, sans pour autant entraîner de perte de cette activité. En effet, les composés **159** et **202** qui ne diffèrent que par le nombre de méthoxy sur le phényl (un pour **159** et deux pour **202**) ont des valeurs d'IC<sub>50</sub> proches (respectivement 35 et 43 µM en moyenne). Néanmoins, l'ajout de groupements méthoxy permet d'agir sur des lignées différentes.

Une dernière conclusion que nous pouvons tirer des résultats obtenus pour nos composés est que ce groupement méthoxy qui semble si important pour l'activité de nos thiourées doit être préférentiellement placé sur le substituant aryl du thiophène plutôt que sur le N-aryl. En effet, les valeurs d'IC<sub>50</sub> moyennes obtenues pour les composés **159** et **203** mais surtout **156** et **200**, qui possèdent des structures « symétriques » deux à deux, montrent une nette amélioration de l'activité lorsque le méthoxy est situé sur la gauche de la structure.

L'ensemble des résultats obtenus nous a donc montré que les meilleurs résultats sont obtenus pour les composés présentant une combinaison méthoxy-halogène (**159**, **202** et **203**), notamment lorsque le méthoxy est placé sur la gauche de la structure. Les composés les plus actifs de ces deux séries de thiourées vont à présent être testés sur une cible spécifique d'intérêt pour l'équipe de R. Kiss, la Na/K-ATPase, qui s'avère prometteuse pour le traitement du cancer.<sup>236,237</sup>

---

<sup>236</sup> F. Lefranc, T. Mijatovic, Y. Kondo, S. Sauvage, I. Roland, O. Debeir, D. Krstic, V. Vasic, P. Gailly, S. Kondo, G. Blanco, R. Kiss *Neurosurgery* **2008**, *1*, 211-222.

## II. Synthèse de 1,3,4-thiadiazoles d'intérêt biologique

Un autre type de structure qui nous a intéressé est le cycle 1,3,4-thiadiazole. Il s'agit d'un hétérocycle qui est très fortement représenté dans des composés à activités biologiques extrêmement variées. On retrouve en effet ce type d'hétérocycle sur des structures présentant des activités antibactériennes,<sup>238</sup> antituberculeuses,<sup>239</sup> anti-oxydantes,<sup>240</sup> anti-leishmaniennes,<sup>241</sup> anti-inflammatoires<sup>242</sup> et bien sûr anti-tumorales.<sup>243</sup>

Outre ce très grand nombre d'activités, ces composés nous ont également fortement intéressés d'une part du point de vue de leur synthèse puisqu'ils peuvent être obtenus à partir d'isothiocyanates dont nous avons un certain nombre d'exemples à disposition, et d'autre part du point de vue structural car il s'agit d'un type de motif permettant de lier notre motif thiophénique à un autre cycle aromatique, à l'image de ce qui a été réalisé avec les thiazolidinones ou les thiourées (Figure 57).

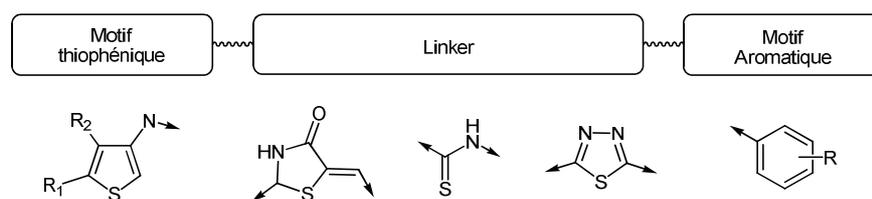


Figure 57

Une méthode communément utilisée pour la synthèse de 1,3,4-thiadiazoles portant une fonction amine en position 2 consiste en la cyclisation en milieu acide d'un dérivé carbonylé de thiosemicarbazide, qui peut être obtenu soit à partir de thiosemicarbazide et d'un chlorure d'acide soit à partir d'isothiocyanate et d'hydrazide (Schéma 61).<sup>244</sup>

<sup>237</sup> F. Lefranc, R. Kiss *Neoplasia* **2008**, 3, 198-206.

<sup>238</sup> P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, G. Pairas, M. Sokovic, J. Glamoclija, C. Potamitis, A. Pitsas *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 4, 1569-1583.

<sup>239</sup> S. Chitra, N. Paul, S. Muthusubramanian, P. Manisankar, P. Yogeewari, D. Sriram *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 4897-4903.

<sup>240</sup> C. Kus, G. Ayhan-Kilcigil, S. Ozbey, F. Betül-Kaynak, M. Kaya, T. Coban, B. Can-Eke *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4294-4303.

<sup>241</sup> A. Tahghighi, F. R. Marznaki, F. Kobarfard, S. Dastmalchi, J. S. Mojarrad, S. Razmi, S. K. Ardestani, S. Emami, A. Shafiee, A. Foroumadi *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2602-2608.

<sup>242</sup> A. Husain, A. Naseer *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 47-54.

<sup>243</sup> X.-H. Yang, L. Xiang, X. Li, T.-T. Zhao, H. Zhang, W.-P. Zhou, X.-M. Wang, H.-B. Gong, H.-L. Zhu *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 9, 2789-2795.

<sup>244</sup> J. K. Gupta, R. K. Yadav, R. Dudhe, P. K. Sharma *Int. J. of Pharm. Tech. Res.* **2010**, 2, 1493-1507.

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

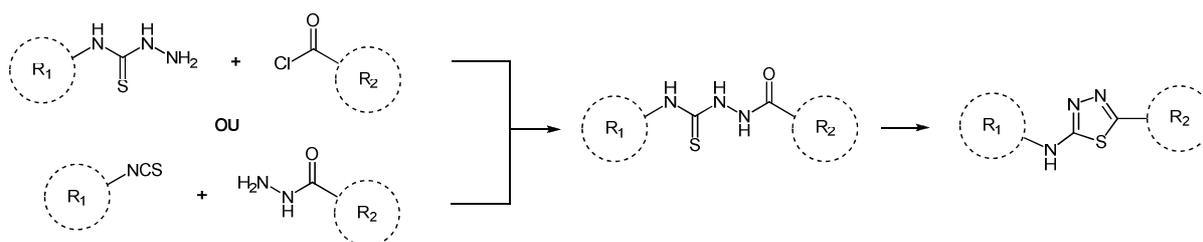


Schéma 61

Nous avons donc dans un premier temps réalisé la synthèse des thiosemicarbazides à partir des isothiocyanates **55 - 57** et d'une série d'arylhyaazides comportant des groupements méthyle, hydroxy et méthoxy sur différentes positions, puis nous avons réalisé la cyclisation de ces intermédiaires thiosemicarbazides en milieu acide. Le choix des arylhydrazides a été effectué sur la base des activités observées et décrites pour ce type de composés dans la littérature déjà évoquée, mais aussi de façon à pouvoir réaliser une étude comparée de l'influence des substituants en fonction de leur nature et de leur position.

### 1. Synthèse des thiosemicarbazides **204 - 216**

La synthèse des thiosemicarbazides a été réalisée en utilisant la même procédure que Oruc *et al.*<sup>245</sup> Un mélange équimolaire d'isothiocyanate **55 - 57** et d'hydrazide dans l'éthanol est porté au reflux pendant 3h puis le mélange est refroidi pour donner le thiosemicarbazide par précipitation et filtration (Schéma 62).

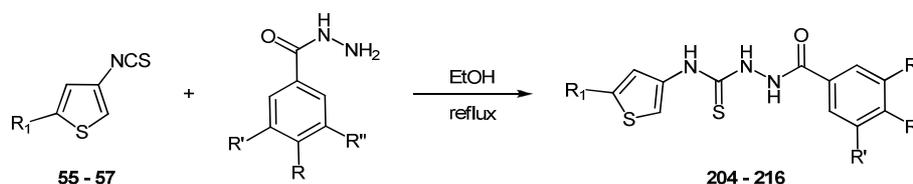
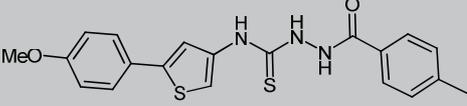
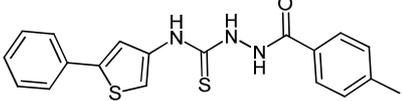
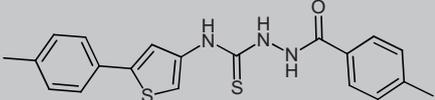
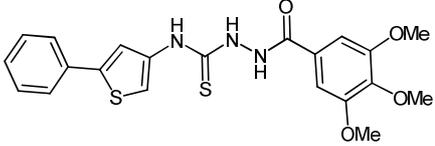
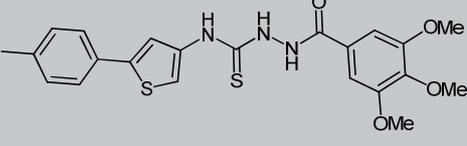
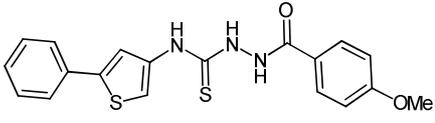
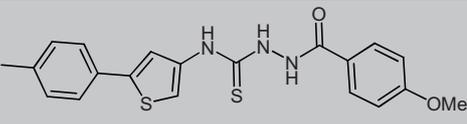
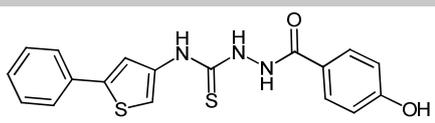
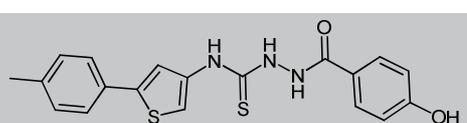
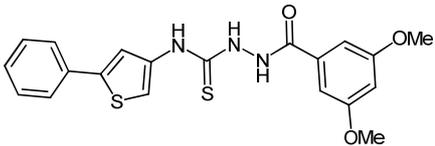
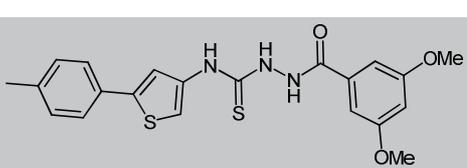


Schéma 62

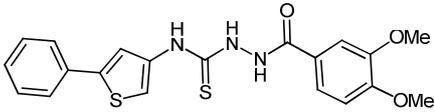
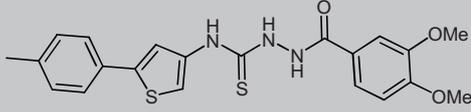
Cette méthode présente l'avantage de fournir très facilement les composés **204 - 216** attendus avec de très bons rendements et une pureté très satisfaisante (Tableau 34).

<sup>245</sup> E. E. Oruc, S. Rollas, F. Kandemirli, N. Shvets, A. S. Dimoglo *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6760-6767.

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

Thiosemicarbazide	Composé	Rendement (%)
	<b>204</b>	83
	<b>205</b>	76
	<b>206</b>	92
	<b>207</b>	75
	<b>208</b>	88
	<b>209</b>	80
	<b>210</b>	96
	<b>211</b>	45
	<b>212</b>	95
	<b>213</b>	72
	<b>214</b>	91

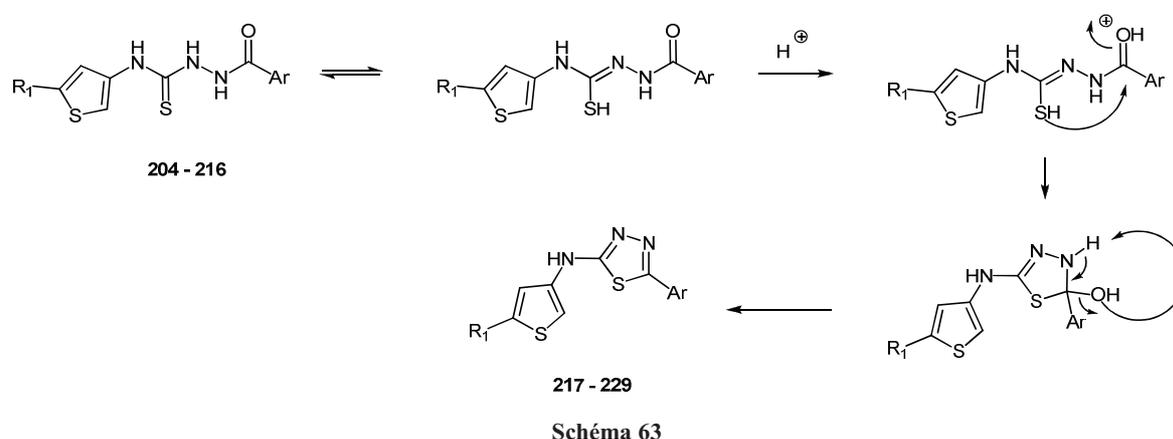
## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

Thiosemicarbazide	Composé	Rendement (%)
	<b>215</b>	70
	<b>216</b>	87

**Tableau 34** Synthèse des intermédiaires thiosemicarbazides

### 2. Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles 217 – 229

La cyclisation des thiosemicarbazides en 1,3,4-thiadiazoles est généralement réalisée en milieu acide à froid ou à température ambiante.<sup>16, 246,247</sup> Pour accéder à nos composés **217** – **229**, nous avons utilisé une méthode de cyclisation qui consiste à mettre en réaction les composés **204** - **216** à température ambiante dans l'acide sulfurique concentré pendant deux heures (Schéma 63). L'addition d'eau glacée en fin de réaction permet la précipitation du produit brut qui a été recristallisé avant d'être testé pour son activité antitumorale potentielle.



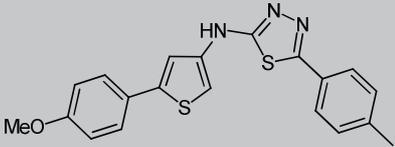
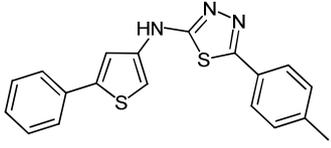
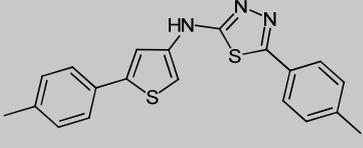
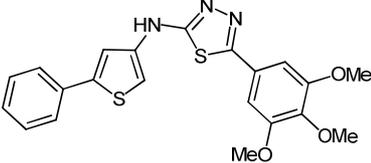
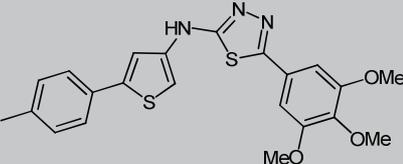
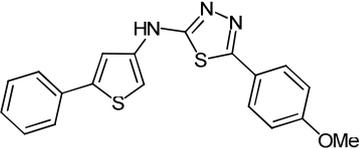
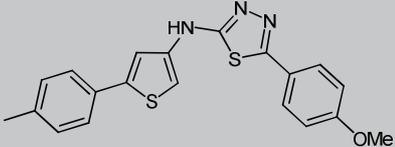
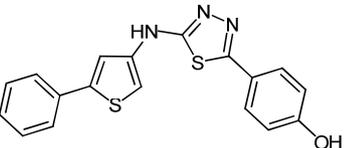
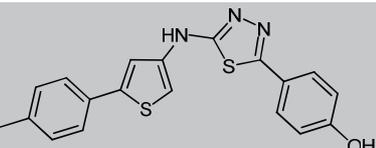
Nous avons ainsi pu obtenir les 2-thiénylamino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles **217** – **229** avec de très bons rendements (Tableau 35).

1,3,4-Thiadiazole	Composé	Rendement (%)
-------------------	---------	---------------

<sup>246</sup> A. T. Mavrova, D. Wesselinova, Y. A. Tsenov, P. Denkova *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 63-69.

<sup>247</sup> J. Hoggarth *J. Chem. Soc.* **1949**, 1163.

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

1,3,4-Thiadiazole	Composé	Rendement (%)
	217	92
	218	87
	219	99
	220	95
	221	98
	222	88
	223	90
	224	86
	225	98

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

1,3,4-Thiadiazole	Composé	Rendement (%)
	226	92
	227	98
	228	79
	229	98

Tableau 35 Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles

Au cours de nos travaux, nous avons également envisagé une autre voie de synthèse faisant intervenir un intermédiaire de type thiosemicarbazone.<sup>248,249</sup> Cet intermédiaire peut être synthétisé à partir d'isothiocyanate, d'hydrate d'hydrazine et d'aldéhyde, puis cyclisé en présence d'un agent oxydant comme FeCl<sub>3</sub> pour donner un 1,3,4-thiadiazole (Schéma 64).

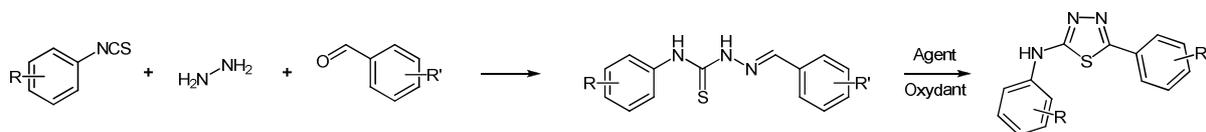


Schéma 64

Nous avons donc cherché à appliquer ce type de méthodologie à nos isothiocyanates en utilisant une procédure one-pot décrite par Kumar *et al.*<sup>250</sup> Elle consiste à former dans un premier temps l'intermédiaire thiosemicarbazone, puis à ajouter dans le milieu réactionnel du

<sup>248</sup> G. Young, W. Eyre *J. Chem. Soc.* **1901**, 79, 54.

<sup>249</sup> S. C. De, S. K. Roy-Choudhury *J. Ind. Chem. Soc.* **1928**, 5, 269.

<sup>250</sup> D. Kumar, B. R. Vaddula, K.-H. Chang, K. Shah *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2320-2323.

## Chapitre 5 : Synthèse et activités biologiques des thiourées N,N'-disubstituées et des 1,3,4-thiadiazoles

---

sulfate d'ammonium ferrique afin de réaliser la cyclisation. De nombreux essais ont été réalisés afin de réaliser la synthèse directe de nos 1,3,4-thiadiazoles à partir des isothiocyanates **55** – **57**. Dans chacun des cas, l'obtention du produit nécessite une étape difficile de purification par chromatographie sur gel de silice afin d'éliminer de nombreux produits secondaires. De plus, le produit attendu est obtenu avec un rendement nettement moins bon que lors de la réaction en deux étapes via le thiosemicarbazide. Par exemple, le composé **217** est obtenu dans ce cas avec un rendement de 25% contre 77% pour le cumul des deux étapes. Ceci explique donc l'utilisation préférentielle de la méthode en deux étapes qui permet l'accès aux thiadiazoles avec des rendements globaux très bons et un minimum de purifications.

Les 2-thiénylamino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles **217** – **229** vont à présent être testés par l'équipe de R. Kiss, de la même façon que les thiourées afin de déterminer leur potentiel antitumoral.

### Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse et l'évaluation de l'activité sur plusieurs lignées de cellules tumorales, de deux séries de composés soit obtenus à partir d'intermédiaires réactionnels dans la synthèse de nos thiazolidinones, soit étant eux-mêmes des intermédiaires.

Les résultats obtenus pour nos thiourées sur les six lignées de cellules étudiées se sont avérés particulièrement intéressants et vont nous permettre de concevoir, via la modélisation, plusieurs autres molécules de ce type aux activités potentiellement plus élevées. De plus, les tests complémentaires actuellement en cours sur plusieurs cibles potentielles de nos molécules permettront de progresser vers une compréhension de leur mécanisme d'action.

Bien que les travaux portant sur les thiadiazoles ne soient pas aussi avancés, la logique suivie dans le choix des divers substituants utilisés, et plus particulièrement au niveau de leurs positions, devrait nous permettre, en fonction des résultats obtenus, de réaliser le même type de démarche.

Conclusion générale  
Et Perspectives

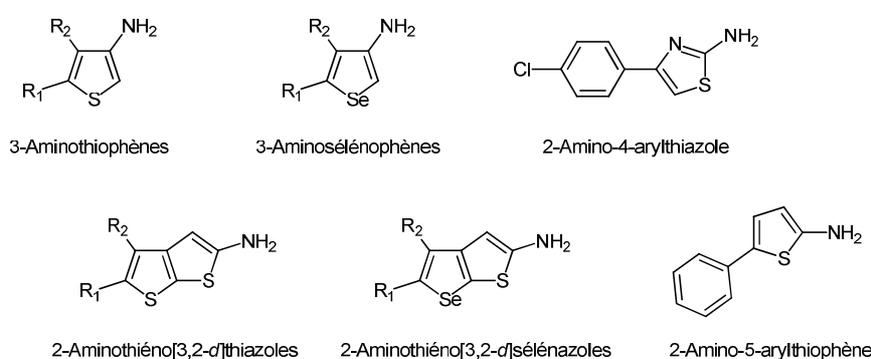


## Conclusion générale et Perspectives

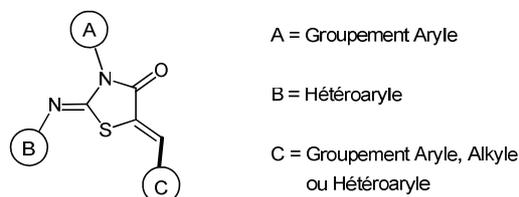
### Conclusion

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés présentant une activité anticancéreuse potentielle, en nous basant principalement sur un pharmacophore de type 2-iminothiazolidin-4-one, sans pour autant négliger d'autres motifs, accessibles à partir de nos composés intermédiaires.

Nous avons donc, dans un premier temps, mis à profit l'expérience du laboratoire dans le domaine de la chimie des hétérocycles pour développer la synthèse de nombreux précurseurs analogues de l'aniline, en série thiophénique, sélénophénique, thiazolique mais également en série bicyclique (thiéthiololes et sélénothiololes).



Ces hétérocycles nous ont permis de moduler la position 2 du cycle thiazolidinone que nous avons ensuite fonctionnalisé au niveau des positions 3 et 5 afin d'obtenir cinq séries de thiazolidinones, présentant trois sites de variations. Nous les avons essentiellement testées pour leur potentiel antiprolifératif sur cinq lignées de cellules tumorales.



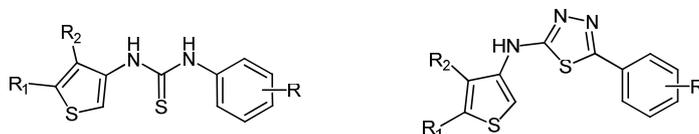
L'évaluation pharmacologique de ces dérivés a permis d'isoler plusieurs composés présentant une forte activité antiproliférative, avec des  $IC_{50}$  de l'ordre du micro-molaire. Des analyses complémentaires, réalisées sur les composés les plus actifs, ont montré que ceux-ci avaient une influence, plus ou moins marquée, sur le déroulement du cycle cellulaire,

## Conclusion générale et Perspectives

---

principal point de dysfonctionnement dans le cas des pathologies du cancer. Parmi les cibles pouvant expliquer cette action des thiazolidinones sur le cycle cellulaire, les phosphatases CDC25A, intervenant dans les mécanismes de régulation du cycle et principal sujet d'étude de l'équipe de biologistes de notre laboratoire, ont été envisagées et certains composés ont montré des taux d'inhibition prometteurs, supérieurs à celui de l'inhibiteur standard.

En outre, certains intermédiaires réactionnels ont été testés, ou ont permis d'accéder à des composés qui ont été testés, pour leur potentiel antiprolifératif sur plusieurs lignées de cellules tumorales dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Pr. R. Kiss.



Là encore, les résultats de l'évaluation biologique des composés déjà testés se sont avérés prometteurs en termes d'activité antiproliférative. Une étude de modélisation, basée sur ces premiers résultats, ainsi que des tests complémentaires sur des cibles potentielles de ces composés (NaK-ATPase et oncogène Ras) sont actuellement en cours.

### Perspectives

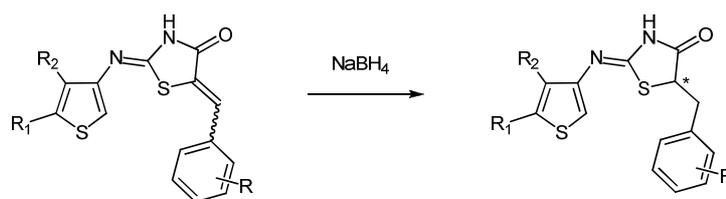
L'objectif de nos travaux était de concevoir et de synthétiser plusieurs familles de composés articulées autour d'un motif 2-iminothiazolidinone commun. Les différentes évaluations pharmacologiques réalisées sur ces composés et les résultats prometteurs obtenus ouvrent de nombreuses perspectives au niveau de la biologie et de la synthèse.

- Au niveau de l'étude pharmacologique des composés déjà synthétisés, la prochaine étape va consister en une compréhension du mécanisme d'action de ce type de molécules. La confirmation (CDC25) ou la détermination de la ou des cible(s) atteinte(s) par nos composés constituera une étape importante du projet puisque cela permettra de recourir à la modélisation moléculaire afin de générer

## Conclusion générale et Perspectives

numériquement des structures potentiellement plus actives que celles déjà à l'étude. Ceci permettra alors de guider les synthèses vers des composés présentant aux bonnes positions des groupements correspondant à la cible.

- Dans l'attente des résultats concernant la détermination de la cible, une autre possibilité serait de généraliser les tests antiprolifératifs à d'autres lignées de cellules tumorales. Bien que l'évaluation ait déjà été réalisée sur cinq lignées de cellules présentant différentes caractéristiques, nous nous sommes intéressés uniquement à des lignées coliques et mammaires, et l'évaluation sur d'autres types de cellules tumorales pourraient s'avérer intéressante. En effet, les spécificités d'autres lignées (cancer du cerveau, cancer de la prostate ...) permettront d'augmenter le potentiel de nos structures en cas d'activité et donneront de précieuses informations quant à leurs mécanismes d'action.
- En parallèle à ce travail d'étude pharmacologique, de nombreuses possibilités restent envisageables au niveau de la synthèse. Une modification envisageable sur nos structures consisterait en l'étude de l'influence de la double liaison en position 5. Il est en effet possible de réduire cette double liaison, notamment par le tétraborohydruure de sodium,<sup>251,252</sup> ce qui permettra de déterminer si la double liaison joue un rôle ou non dans l'activité des composés.

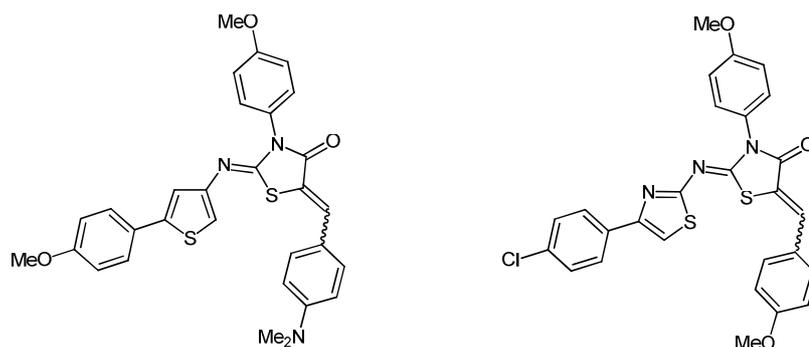


- Une autre possibilité que nous n'avons pas explorée mais qui pourrait s'avérer intéressante au vu des résultats pharmacologiques obtenus serait d'associer les fonctionnalisations les plus efficaces en position 3 et 5, afin d'obtenir une structure tri-fonctionnalisée autour du motif thiazolidinone et permettant ainsi d'augmenter les sites possibles d'interaction avec la cible biologique.

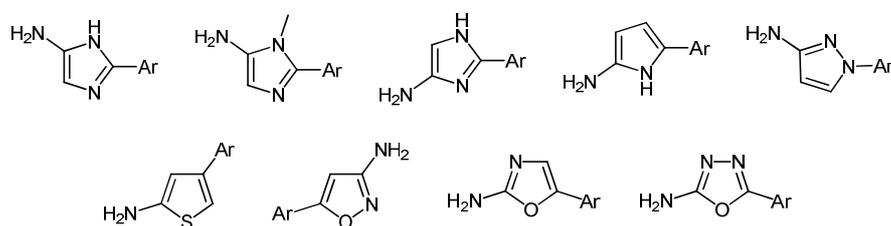
<sup>251</sup> H. B. Felise, S. I. Miller, T. Kline *Patent WO2009/137133*, **2009**.

<sup>252</sup> B. Eriksson, G. Kurz, C. Hedberg, J. Westman *Patent WO2008/065409*, **2008**.

## Conclusion générale et Perspectives



- Enfin, nous avons vu que la nature de l'hétérocycle situé en position 2 du motif thiazolidinone avait une influence majeure sur l'activité du composé. Or dans ce travail nous nous sommes principalement intéressés aux dérivés thiophéniques/sélénophéniques et thiazoliques, ainsi qu'à une combinaison de ces deux types de cycles. Il reste donc de nombreuses possibilités de modulations originales du cycle situé sur cette position puisque tout hétérocycle comportant d'une part un substituant 4-chlorophényl et d'autre part une fonction amine primaire pourra servir d'élément de comparaison.



# Partie Expérimentale



### **I. Généralités**

#### **1. Températures de fusion**

Les points de fusion (Pf), exprimés en degré Celsius (°C), sont mesurés sur un appareil SMP3 Stuart Scientific et ne sont pas corrigés.

#### **2. Spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)**

Les spectres de RMN du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) et du carbone (RMN  $^{13}\text{C}$ ) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 250.

Les solvants utilisés ( $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO-}d_6$ ) sont indiqués entre parenthèses.

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport à une référence interne ( $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO-}d_6$ ).

Les abréviations suivantes sont utilisées :

s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet.

#### **3. Infrarouges**

Les spectres infrarouges ont été réalisés soit sur un spectromètre Perkin-Elmer Bx FT-IR soit sur un spectromètre Perkin-Elmer FT-IR Baragon 1000PC.

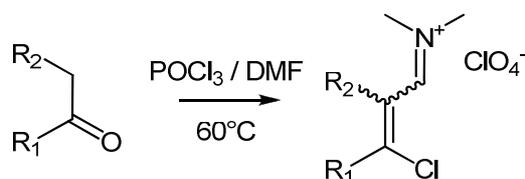
#### **4. Spectres de masse**

Les spectres de masse ont été réalisés sur les appareils Agilent Technologies GC-MS en impact électronique 70eV après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire, sur Bruker MICROTOF-Q ESI/QqTOF ou sur Varian-Ion Spectrometer ESI-FTICR/MS QFT-9 4T.

#### **5. Appareillage micro-onde**

Certaines réactions ont été réalisées dans un micro-onde Discover (CEM Corporation) en monomode.

## II. Synthèse des perchlorates d'iminium des $\beta$ -chloroacroléines



### Mode opératoire général

Dans un premier temps, le réactif de Vilsmeier-Haack est préparé en ajoutant goutte à goutte 300 mmol de DMF (1,5 éq.) à 300 mmol d'oxychlorure de phosphore (1,5 éq.) à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation 30 minutes à 0°C, puis 200 mmol de cétone (1 éq.) solubilisées dans 100 mL de DMF sont lentement additionnées au mélange. La solution obtenue est alors chauffée à 60°C pendant 5h. Puis, après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est décomposé sur une solution refroidie de 200 mmol de perchlorate de sodium dans environ 300mL d'éthanol absolu. Le précipité formé est filtré sur Büchner, lavé à l'éther diéthylique et séché.

Deux isomères peuvent se former, la caractérisation décrite est celle de l'isomère désiré qui est majoritaire en RMN  $^1\text{H}$ . Pour déterminer les déplacements chimiques des deux isomères, nous nous sommes basés sur des analyses NOESY qui ont déjà été réalisées sur ces mêmes produits.<sup>156</sup>

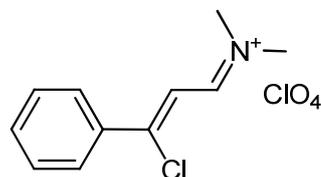
### 1. Perchlorate du (3-chloro-3-phénylprop-2-énylidène)-N-diméthylammonium 1

Ce composé est préparé à partir de l'acétophénone.

Aspect : solide jaune

Rendement : 67%

Point de fusion : 173 – 175°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.99 (d, 1H, CH,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 7.40 - 7.50 (m, 4H, 4 $\times$ CH), 7.86 - 7.88 (m, 1H, CH), 8.12 (d, 1H, CH,  $J=8.7\text{Hz}$ ).

### 2. Perchlorate du [3-chloro-3-(4-méthylphényl)prop-2-énylidène]-N-diméthylammonium 2

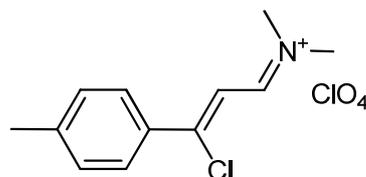
Ce composé est préparé à partir de la p-méthylacétophénone.

Aspect : solide jaune

Rendement : 68%

Point de fusion : 202 – 204°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.42 (d, 2H, 2×CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.66 (d, 1H, CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.01 (d, 2H, 2×CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.96 (d, 1H, CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ).



### 3. Perchlorate du [3-chloro-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-énylidène]-N-diméthylammonium 3

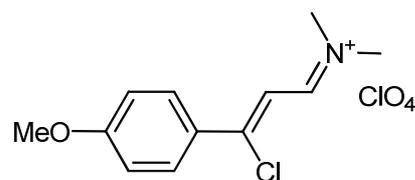
Ce composé est obtenu à partir de la p-méthoxyacétophénone.

Aspect : solide orange

Rendement : 73%

Point de fusion : 171-173°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.93 – 6.97 (m, 2H, 2 × CH), 7.69 – 6.73 (m, 1H, CH), 8.01 – 8.05 (m, 2H, 2 × CH), 8.61 – 8.66 (m, 1H, CH).



### 4. Perchlorate du [3-chloro-3-(4-chlorophényl)prop-2-énylidène]-N-diméthylammonium 4

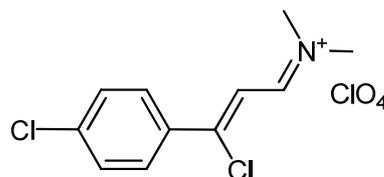
Ce composé est préparé à partir de la p-chloroacétophénone.

Aspect : solide rouge

Rendement : 63%

Point de fusion : 182 – 184°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.48 (d, 1H, CH,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.70 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.90 (d, 1H, CH,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.11 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=8.8\text{Hz}$ ).



Les composés **5** et **6** décrits ci-après ont été hydrolysés et isolés sous forme d'aldéhyde.

### 5. Chloro-3,4-dihydronaphtalène-2-carbaldéhyde 5

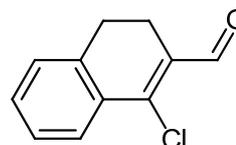
Ce composé est préparé à partir de l' $\alpha$ -tétalone.

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 90%

Point de fusion : 36 - 37°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  2.61 – 2.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.82 – 2.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.21 – 7.24 (m, 1H, CH), 7.34 – 7.39 (m, 2H, 2  $\times$  CH), 7.85 – 7.89 (m, 1H, CH), 10.40 (s, 1H, CHO).

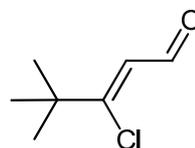


### 6. 3-Chloro-3-(*t*-butyl)propéanal 6

Ce composé a été préparé à partir de la pinacolone.

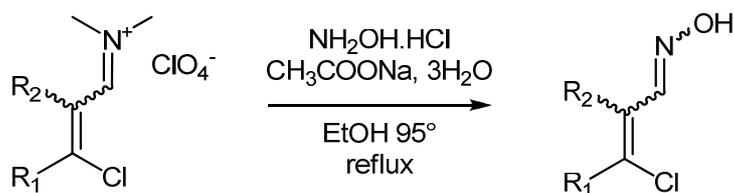
Aspect : huile orange

Rendement : 71%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.27 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 6.15 (d, 1H, CH,  $J = 6.7$  Hz), 10.07 (d, 1H, CHO,  $J = 6.7$  Hz).

### III. Synthèse des oximes de $\beta$ -chloroacroléine



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 1 L sont introduits 200 mmol (1 éq.) de perchlorate d'iminium ou de  $\beta$ -chloroacroléine dans 300 mL d'éthanol. Puis, 300 mmol (1,5 éq.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 200 mmol (1 éq.) d'acétate de sodium sont additionnées. Après une à deux heures de reflux, l'éthanol est évaporé presque à sec et le mélange est trituré avec de l'eau et de la glace en quantité suffisante afin de dissoudre les sels. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner. Une petite partie du produit est recristallisée dans le cyclohexane. Le produit brut sera utilisé sans aucune purification supplémentaire.

La formation de l'oxime a lieu sur un mélange d'isomères, la caractérisation décrite est celle de l'isomère désiré qui est majoritaire en RMN du proton.

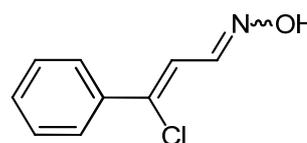
#### 1. Oxime du 3-chloro-3-phénylpropéanal 7

Ce composé est préparé à partir de 1.

Aspect : solide incolore

Rendement : 86%

Point de fusion : 79 - 81°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.86 (d, 1H, CH,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.37 – 7.48 (m, 3H, 3  $\times$  CH), 7.67 – 7.79 (m, 2H, 2  $\times$  CH), 8.37 (d, 1H, CH,  $J=9.5\text{Hz}$ ).

### 2. Oxime du 3-chloro-3-(4-méthylphényl)propéнал 8

Ce composé est préparé à partir de **2**.

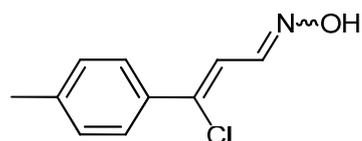
Aspect : solide jaune pale

Rendement : 97%

Point de fusion : 107 - 109°C

Litt.<sup>156</sup> : 109 – 110°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.82 (d, 1H, CH,  $J=9.5$ Hz), 7.36 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=9$ Hz), 7.61 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=9$ Hz), 8.36 (d, 1H, CH,  $J=9.5$ Hz).



### 3. Oxime du 3-chloro-3-(4-méthoxyphényl)propéнал 9

Ce composé est obtenu à partir de **3**.

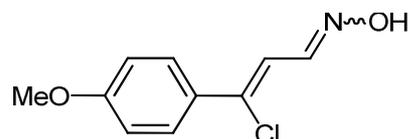
Aspect : solide incolore

Rendement : 83%

Point de fusion : 137 - 139°C

Litt.<sup>156</sup> : 128 – 130°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.75 (d, 1 H, CH,  $J=9$ Hz), 6.91 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5$ Hz), 7.63 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5$ Hz), 8.33 (d, 1 H, CH,  $J=9$ Hz).



## Partie Expérimentale : synthèse des oximes de $\beta$ -chloroacroléine

### 4. Oxime du 3-chloro-3-(4-chlorophényl)propéanal 10

Ce composé est préparé à partir de 4.

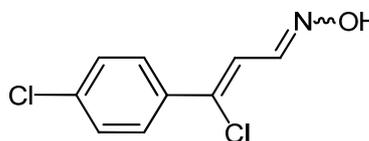
Aspect : solide incolore

Rendement : 99%

Point de fusion : 112-113°C

Litt.<sup>156</sup> : 114 – 115°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  6.82 (d, 1 H, CH,  $J=9$ Hz), 7.38 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5$ Hz), 7.61 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5$ Hz), 8.32 (d, 1 H, CH,  $J=9$ Hz).



### 5. Oxime du chloro-3,4-dihydronaphthalène-2-carbaldéhyde 11

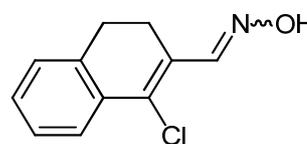
Ce composé est préparé à partir de 5.

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 96%

Point de fusion : 128 - 129°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  2.71 – 2.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.85 – 2.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.17 – 7.20 (m, 1H, CH), 7.25 – 7.31 (m, 2H, 2  $\times$  CH), 7.72 – 7.76 (m, 1H, CH), 8.61 (s, 1H, CH).



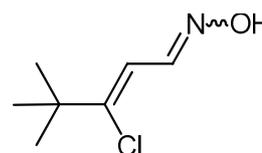
### 6. Oxime du 3-chloro-3-(*t*-butyl)propéanal 12

Ce composé a été préparé à partir de 6.

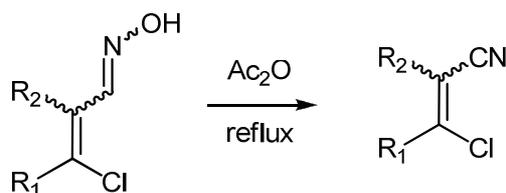
Aspect : huile orange

Rendement : 71%

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  1.24 (s, 9H, 3  $\times$  CH<sub>3</sub>), 6.24 (d, 1H, CH,  $J=10$ Hz), 8.17 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=10$ Hz).



## IV. Synthèse des $\beta$ -chloroacrylonitriles



### Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 mL sont introduites 100 mmol d'oxime solubilisées dans 100 mL d'anhydride acétique. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, le mélange est versé sur une grande quantité d'eau glacée. 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 par  $3 \times 100$  mL de  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques réunies sont séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées et concentrées sous vide.

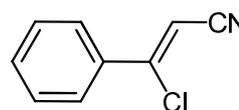
La déshydratation a lieu sur le mélange d'isomères, la caractérisation décrite est celle de l'isomère désiré qui est généralement majoritaire en RMN du proton.

### 1. 3-Chloro-3-phénylpropénitrile 13

Ce composé est préparé à partir de 7.

Aspect : huile brune

Rendement : 95%



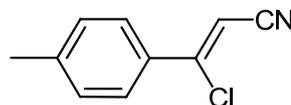
RMN  $^1H$  : (250MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  6.01 (s, 1H, CH), 7.45 – 7.52 (m, 3H, 3  $\times$  CH), 7.65 – 7.69 (m, 2H, 2  $\times$  CH).

### 2. 3-Chloro-3-(4-méthylphényl)propénitrile 14

Ce composé est préparé à partir de **8**.

Aspect : huile brune

Rendement : 96%



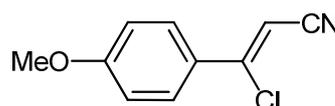
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.98 (s, 1H, CH), 7.25 (d, 2H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.55 (d, 2H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

### 3. 3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl)propénitrile 15

Ce composé est préparé à partir de **9**.

Aspect : huile brune

Rendement : 95%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.91 (s, 1H, CH), 6.93 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ ), 7.61 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ ).

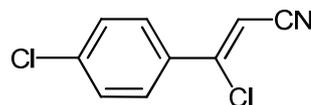
### 4. 3-Chloro-3-(4-chlorophényl)propénitrile 16

Ce composé est préparé à partir de **10**.

Aspect : solide brun

Rendement : 96%

Point de fusion :  $75^\circ\text{C}$



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.01 (s, 1H, CH), 7.45 (d, 2H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.60 (d, 2H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

### 5. Chloro-3,4-dihydronaphtalène-2-carbonitrile 17

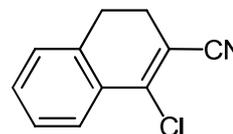
Ce composé est préparé à partir de **11**.

Aspect : solide gris

Rendement : 95%

Point de fusion : 52°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.65 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$  Hz), 2.93 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$  Hz), 7.18 – 7.21 (m, 1H, CH), 7.30 – 7.39 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ ), 7.67 – 7.71 (m, 1H, CH).



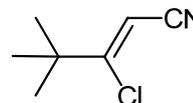
### 6. 3-Chloro-3-(*t*-butyl)propénitrile 18

Ce composé est obtenu à partir de **12**.

Aspect : huile orange

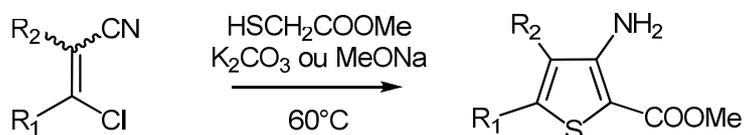
Rendement : 65%

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.24 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 5.56 (s, 1H, CH).



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle

### V. Synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle substitués



#### Mode opératoire général

Dans un tricol de 500 mL sont introduits 125 mmol de thioglycolate de méthyle (1 éq.) et 125 mmol de base (carbonate de potassium ou méthanolate de sodium, 1 éq.) dans 125 mL de DMF. 125 mmol de  $\beta$ -chloroacrylonitriles (1 éq.) solubilisées dans 75 mL de DMF sont alors ajoutées goutte à goutte puis le mélange réactionnel est agité pendant 5h à 60°C. Le milieu est ramené à température ambiante et le mélange est décomposé sur 1L d'eau glacée. Le précipité formé est isolé par filtration sous vide, rincé plusieurs fois à l'eau et séché. Le produit brut sera utilisé sans autre purification pour la suite des réactions.

#### 1. 3-Amino-5-phényl-thiophène-2-carboxylate de méthyle 19

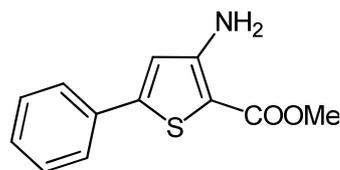
Ce composé est préparé à partir de 13.

Aspect : solide brun clair

Rendement : 80%

Point de fusion : 132°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.48 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.77 (s, 1H, CH), 7.36 – 7.39 (m, 3H, 3  $\times$  CH), 7.57 – 7.51 (m, 2H, 2  $\times$  CH).



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle

### 2. 3-Amino-5-(4-méthylphényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle 20

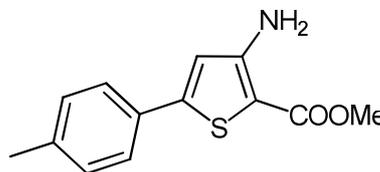
Ce composé est préparé à partir de 14.

Aspect : solide brun

Rendement : 84%

Point de fusion : 138 – 139°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.48 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.72 (s, 1H, CH), 7.19 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.47 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ).



### 3. 3-Amino-5-(4-méthoxyphényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle 21

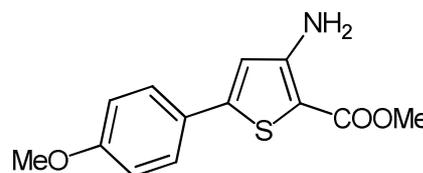
Ce composé est obtenu à partir de 15.

Aspect : solide orangé

Rendement : 47%

Point de fusion : 177 – 178°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.83 (s, 6H, 2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 5.47 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.67 (s, 1H, CH), 6.91 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.52 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ).



### 4. 3-Amino-5-(4-chlorophényl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle 22

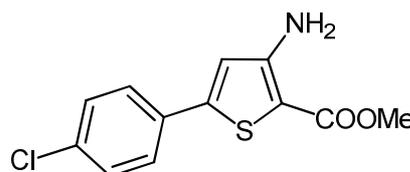
Ce composé est obtenu à partir de 16.

Aspect : solide brun

Rendement : 60%

Point de fusion : 133°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.48 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.74 (s, 1H, CH), 7.36 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.51 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ).



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle

### 5. 3-Amino-5,6-dihydronaphto[1,2-*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle 23

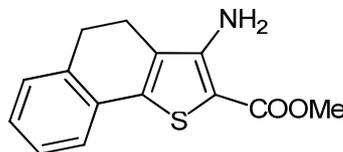
Ce composé est obtenu à partir de 17.

Aspect : solide gris

Rendement : 55%

Point de fusion : 98 – 99°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.19 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.97(t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.43 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.20 – 7.24 (m, 1H, CH), 7.37 – 7.41 (m, 1H, CH), 7.60 – 7.65 (m, 1H, CH), 7.89 – 7.92 (m, 1H, CH).



### 6. 3-Amino-5-(*t*-butyl)-thiophène-2-carboxylate de méthyle 24

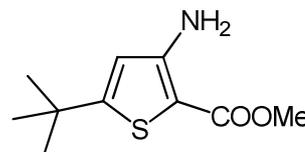
Ce composé est obtenu à partir de 18.

Aspect : solide jaune

Rendement : 60%

Point de fusion : 63°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.25 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.32 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.25 (s, 1H, CH).



### 7. 3-Aminobenzo[*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle 25

Ce composé est préparé à partir du 2-chlorobenzonitrile.

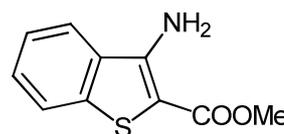
Aspect : solide orangé

Rendement : 21%

Point de fusion : 104 – 105°C

Litt. : 107 – 108°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.18 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.38 (dd, 1H, CH,  $J=7.25\text{Hz}$ ), 7.49 (dd, 1H, CH,  $J=7.25\text{Hz}$ ), 7.81 (d, 1H, CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13 (d, 1H, CH,  $J=8\text{Hz}$ ).



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle

---

### 8. 3-Amino-5-nitrobenzo[b]thiophène-2-carboxylate de méthyle 26

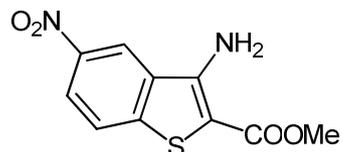
Ce composé est préparé à partir du 2-chloro-5-nitrobenzonitrile.

Aspect : solide orangé

Rendement : 93%

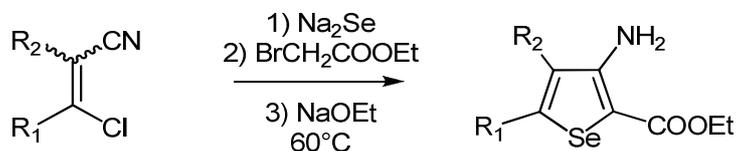
Point de fusion : 240 – 241°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.45 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.08 (d, 1H, CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.26 (Dd, 1H, CH,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J=2.25\text{Hz}$ ), 9.21 (d, 1H, CH,  $J=2.25\text{Hz}$ ).



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminosélénothiophène-2-carboxylates d'éthyle

### VI. Synthèse des 3-aminosélénothiophène-2-carboxylates d'éthyle substitués



#### Préparation du séléniure de sodium Na<sub>2</sub>Se

Dans un ballon de 100 mL, 224 mmol (5,6 éq.) de soude en pastilles et 96 mmol (2,4 éq.) de rongalite sont solubilisées dans 40 mL d'eau. Puis 40 mmol de sélénium (1 éq.) sont ajoutées et le mélange est chauffé pendant 1h à 50°C. Le précipité blanc formé est filtré sous atmosphère inerte et le séléniure de sodium obtenu est utilisé rapidement pour la synthèse des sélénothiophènes.

#### Mode opératoire général

Dans un tricol de 250 mL sont introduits 40 mmol (1 éq.) de séléniure de sodium dans 40 mL de DMF. Puis, 40 mmol (1 éq.) de β-chloroacrylonitrile solubilisées dans 15 mL de DMF sont ajoutées goutte à goutte et le mélange est agité pendant 2h à 60°C. Ensuite, 40 mmol (1 éq.) de bromoacétate d'éthyle sont ajoutées goutte à goutte puis le mélange est à nouveau agité 2h à 60°C. 40 mmol (1 éq.) d'éthanolate de sodium fraîchement préparé sont alors ajoutées en une fois et le chauffage est maintenu à 60°C une heure supplémentaire. Le milieu réactionnel est alors décomposé après refroidissement sur 300 mL d'eau glacée. Le précipité formé est isolé par filtration sous vide, rincé plusieurs fois à l'eau et séché. Le produit brut sera utilisé sans autre purification pour la suite des réactions.

# Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminosélénophène-2-carboxylates d'éthyle

## 1. 3-Amino-5-phényl-sélénophène-2-carboxylate d'éthyle 27

Ce composé est obtenu à partir de **13**.

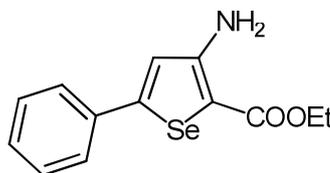
Aspect : solide rouge

Rendement : 50%

Point de fusion : 87°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.24 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.1$  Hz), 4.16 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7.1$  Hz), 6.73 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.27 (s, 1H, CH), 7.39 – 7.42 (m, 3H, 3  $\times$  CH), 7.55 – 7.57 (m, 2H, 2  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  14.5, 59.4, 96.0, 120.1, 125.8, 129.2, 134.6, 138.5, 152.0, 157.1, 164.7.



## 2. 3-Amino-5-(4-méthylphényl)-sélénophène-2-carboxylate d'éthyle 28

Ce composé est obtenu à partir de **14**.

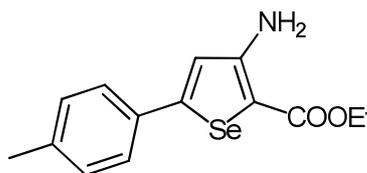
Aspect : solide brun

Rendement : 43%

Point de fusion : 111°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.23 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.1$  Hz), 2.30 (s, 1H, CH), 4.16 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7.1$  Hz), 6.70 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.20 (s, 1H, CH), 7.22 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 7.44 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  14.5, 20.8, 59.3, 96.5, 119.5, 125.7, 129.7, 131.9, 138.9, 152.2, 157.2, 164.7.



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminosélénophène-2-carboxylates d'éthyle

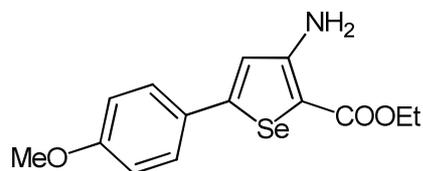
### 3. 3-Amino-5-(4-méthoxyphényl)-sélénophène-2-carboxylate d'éthyle 29

Ce composé est obtenu à partir de **15**.

Aspect : solide rouge

Rendement : 45%

Point de fusion : 135 °C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 1.23 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1 Hz), 3.78 (s, 1 H, CH), 4.14 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 7.1 Hz), 6.69 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.97 (d, 2H, 2 × CH, *J* = 8.75 Hz), 7.14 (s, 1H, CH), 7.50 (d, 2H, 2 × CH, *J* = 8.75 Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 14.5, 55.3, 59.3, 94.9, 114.5, 118.7, 127.2, 138.8, 152.1, 157.4, 160.1, 164.7.

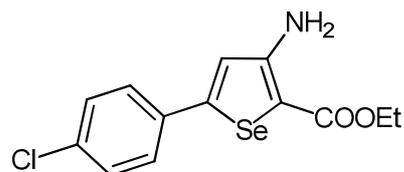
### 4. 3-Amino-5-(4-chlorophényl)-sélénophène-2-carboxylate d'éthyle 30

Ce composé est obtenu à partir de **16**.

Aspect : solide orange

Rendement : 80%

Point de fusion : 137°C

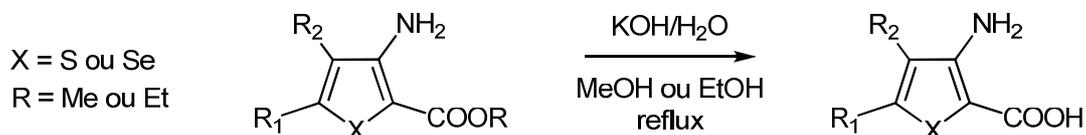


RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 1.23 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7Hz), 4.16 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 7Hz), 6.72 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.28 (s, 1H, CH), 7.47 (d, 2H, 2 × CH, *J* = 8.7Hz), 7.58 (d, 2H, 2 × CH, *J* = 8.7Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 14.5, 59.5, 96.5, 120.8, 127.5, 129.2, 133.5, 133.7, 150.3, 157.0, 164.6.

# Partie Expérimentale : synthèse des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques

## VII. Synthèse des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques



### Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 mL sont dissous 100 mmol d'amino-ester (1 éq.) dans 100 mL d'alcool (méthanol ou éthanol) puis 50 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (400 mmol, 4 éq.) fraîchement préparée sont ajoutés. Le mélange est alors porté au reflux pendant 4h. Le solvant est alors évaporé puis le résidu est repris dans l'eau, extrait à l'éther pour éliminer les impuretés, puis le pH de la phase aqueuse est ramené à 7 par addition d'acide ortho phosphorique. L'acide qui précipite est filtré, lavé à l'eau et séché. Le produit brut sera utilisé sans autre purification pour la suite des réactions.

### 1. Acide 3-amino-5-phényl-thiophène-2-carboxylique 31

Ce composé est obtenu à partir de **19**.

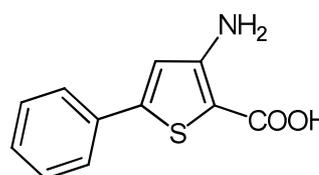
Aspect : solide beige

Rendement : 81%

Point de fusion : 103°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 6.78 (s, 1H, CH), 7.39-7.41 (m, 3H, 3 × CH), 7.59-7.61 (m, 2H, 2 × CH).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 98.1, 116.2, 125.4, 128.9, 129.1, 132.9, 146.7, 155.0, 165.2.



## Partie Expérimentale : synthèse des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques

---

### 2. Acide 3-amino-5-(4-méthylphényl)-thiophène-2-carboxylique 32

Ce composé est obtenu à partir de **20**.

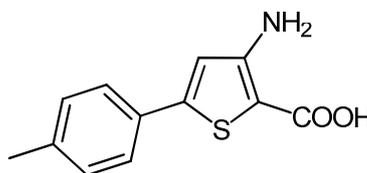
Aspect : solide beige

Rendement : 88%

Point de fusion : 184°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.88 (s, 1H, CH), 7.21 (d, 2H, 2 × CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.47 (d, 2H, 2 × CH,  $J=8\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.6, 96.8, 117.1, 124.6, 129.6, 131.3, 137.1, 141.5, 146.8, 162.1.



### 3. Acide 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-thiophène-2-carboxylique 33

Ce composé est obtenu à partir de **21**.

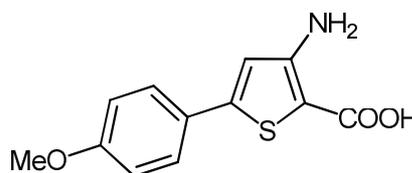
Aspect : solide beige

Rendement : 83%

Point de fusion : 142°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.83 (s, 1H, CH), 6.97 (d, 2H, 2 × CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.53 (d, 2H, 2 × CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 97.4, 114.5, 125.6, 125.9, 126.9, 146.6, 154.9, 159.8, 165.4.



## Partie Expérimentale : synthèse des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques

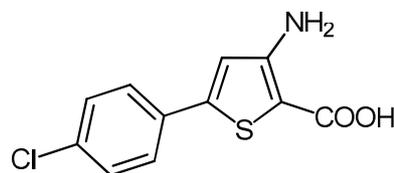
### 4. Acide 3-amino-5-(4-chlorophényl)-thiophène-2-carboxylique 34

Ce composé est obtenu à partir de **22**.

Aspect : solide beige

Rendement : 70%

Point de fusion : 146°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.96 (s, 1H, CH), 7.48 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.91 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  97.1, 116.7, 127.1, 129.1, 131.8, 133.3, 145.1, 154.9, 165.2.

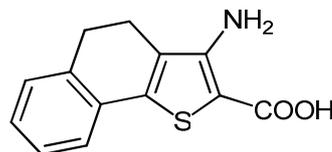
### 5. Acide 3-amino-5,6-dihydronaphto[1,2-*b*]thiophène-2-carboxylique 35

Ce composé est obtenu à partir de **23**.

Aspect : solide vert

Rendement : 80%

Point de fusion : 153°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.60-2.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.85-2.91 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.18-7.20 (m, 3H, 3  $\times$  CH), 7.27-7.32 (m, 1H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.4, 28.1, 97.7, 123.0, 127.0, 127.7, 128.1, 128.3, 130.1, 135.4, 138.9, 152.5, 165.8.

### 6. Acide 3-amino-5-(*t*-butyl)-thiophène-2-carboxylique 36

Ce composé n'a pu être isolé à partir de **24** car une réaction de décarboxylation a lieu en parallèle à la saponification. On a donc obtenu directement le composé **48**.

## Partie Expérimentale : synthèse des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques

---

### 7. Acide 3-aminobenzo[b]thiophène-2-carboxylique 37

Ce composé est obtenu à partir de **25**.

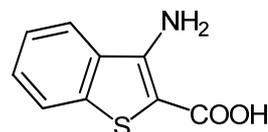
Aspect : solide incolore

Rendement : 90%

Point de fusion : 157°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.36 (t, 1H, CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.47 (t, 1H, CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.80 (d, 1H, CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.08 (d, 1H, CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  96.0, 122.9, 123.0, 123.7, 128.1, 131.7, 138.7, 149.2, 166.2.



### 8. Acide 3-amino-5-nitrobenzo[b]thiophène-2-carboxylique 38

Ce composé est obtenu à partir de **26**.

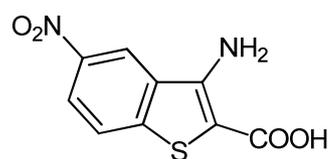
Aspect : solide rouge

Rendement : 95%

Point de fusion : 183°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.04 (d, 1H, CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.21 (Dd, 1H, CH,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ), 9.13 (d, 1H, CH,  $J=2\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  98.1, 119.1, 121.4, 124.2, 131.7, 144.3, 144.7, 148.6, 165.9.



## Partie Expérimentale : synthèse des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques

---

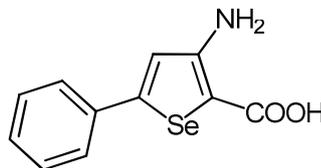
### 9. Acide 3-amino-5-phényl-sélénophène-2-carboxylique 39

Ce composé est obtenu à partir de **27**.

Aspect : solide beige

Rendement : 88%

Point de fusion : 99°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.26 (s, 1 H, CH), 7.38-7.45 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.53-7.61 (m, 2 H, 2  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  97.6, 120.3, 125.3, 125.6, 127.8, 128.9, 135.5, 156.4, 166.6.

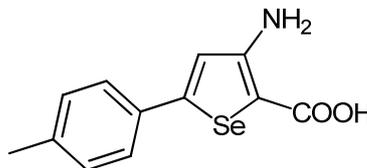
### 10. Acide 3-amino-5-(4-méthylphényl)-sélénophène-2-carboxylique 40

Ce composé est obtenu à partir de **28**.

Aspect : solide beige

Rendement : 88%

Point de fusion : 161°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.27 (s, 3 H, CH $_3$ ), 7.13-7.19 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.34-7.50 (m, 2 H, 2  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.6, 96.1, 125.1, 129.5, 132.8, 137.2, 146.3, 148.9, 156.2, 166.8.

## Partie Expérimentale : synthèse des acides 3-aminothiophène/sélénophène-2-carboxyliques

---

### 11. Acide 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-sélénophène-2-carboxylique 41

Ce composé est obtenu à partir de **29**.

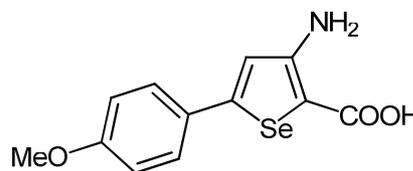
Aspect : solide brun

Rendement : 95%

Point de fusion : 156°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.29 (s, 1H, CH), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 2  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 96.3, 114.4, 120.1, 124.1, 126.3, 128.8, 146.1, 148.8, 159.9.



### 12. Acide 3-amino-5-(4-chlorophényl)-sélénophène-2-carboxylique 42

Ce composé est obtenu à partir de **30**.

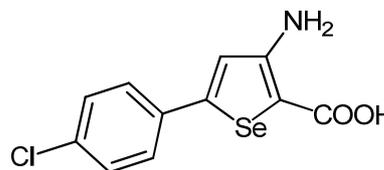
Aspect : solide beige

Rendement : 78%

Point de fusion : 114°C

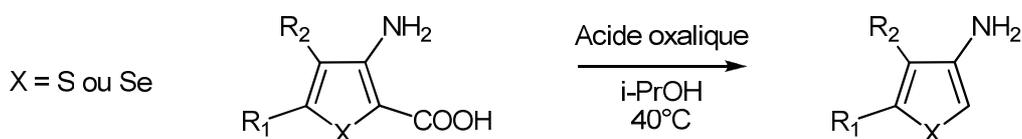
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.26 (s, 1 H, CH), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H, 2  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  98.4, 121.9, 126.6, 129.1, 131.7, 134.9, 144.6, 149.1, 166.3.



# Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes

## VIII. Synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes



### Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 mL sont placées 50 mmol d'acide-amino (1 éq.) et 50 mmol d'acide oxalique anhydre (1 éq.) dans 50 mL d'isopropanol. Le ballon est surmonté d'un compte-bulles et le mélange est agité à 40°C jusqu'à cessation du dégagement de CO<sub>2</sub>. Le milieu réactionnel est alors ramené à température ambiante puis 75 mL d'éther diéthylique sont ajoutés. Le précipité est alors filtré, lavé à l'éther et séché. Le produit brut sera utilisé sans autre purification pour la suite des réactions.

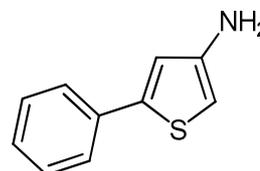
### 1. 5-Phényl-3-thiophénamine 43

Ce composé est obtenu à partir de **31**.

Aspect : solide beige

Rendement : 99%

Point de fusion : 164°C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 6.05 (d, 1 H, CH, *J* = 1.5 Hz), 6.96 (d, 1 H, CH, *J* = 1.5 Hz), 7.26 (t, 1 H, CH, *J* = 7.25 Hz), 7.36 (dd, 2 H, 2 × CH, *J* = 7.25 Hz, *J* = 7.25 Hz), 7.51 (d, 2 H, 2 × CH, *J* = 7.25 Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 97.2, 117.5, 124.6, 127.2, 128.9, 134.0, 141.3, 147.1.

## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes

---

### 2. 5-(4-Méthylphényl)-3-thiophèneamine 44

Ce composé est obtenu à partir de **32**.

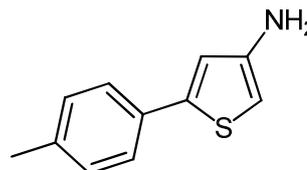
Aspect : solide beige

Rendement : 98%

Point de fusion : 167°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.01 (s, 1 H, CH), 6.90 (s, 1 H, CH), 7.17 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.2$  Hz), 7.40 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.2$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.6, 95.5, 116.9, 124.1, 129.4, 131.4, 136.5, 141.3, 147.9.



### 3. 5-(4-Méthoxyphényl)-3-thiophèneamine 45

Ce composé est obtenu à partir de **33**.

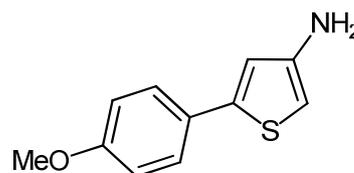
Aspect : solide vert pâle

Rendement : 98%

Point de fusion : 216°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.92 (d, 1 H, CH,  $J = 1.5$  Hz), 6.81 (d, 1 H, CH,  $J = 1.5$  Hz), 6.93 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 7.25$  Hz), 7.44 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 7.25$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.1, 95.4, 114.3, 116.5, 126.0, 126.9, 141.3, 147.4, 158.6.



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes

---

### 4. 5-(4-Chlorophényl)-3-thiophèneamine 46

Ce composé est obtenu à partir de **34**.

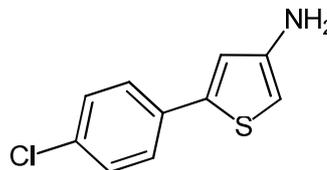
Aspect : solide beige

Rendement : 97%

Point de fusion : 196°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.03 (s, 1 H, CH), 6.96 (s, 1 H, CH), 7.41 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.5$  Hz), 7.53 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.5$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  97.1, 118.0, 126.3, 128.9, 133.0, 139.7, 147.7, 162.0.



### 5. 5,6-Dihydronaphto[1,2-b]-3-thiophèneamine 47

Ce composé est préparé à partir de **35**.

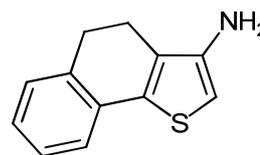
Aspect : solide vert

Rendement : 90%

Point de fusion : 168°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.55 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$  Hz), 2.84 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$  Hz), 6.02 (s, 1 H, CH), 7.08–7.21 (m, 4 H, 4  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.0, 28.1, 96.1, 121.8, 126.5, 126.8, 127.9, 129.4, 131.4, 134.1, 144.5, 161.6.



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes

---

### 6. 5-(*t*-butyl)-3-thiophèneamine 48

Ce composé est obtenu directement lors de la saponification de **24**.

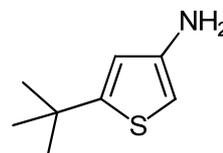
Aspect : solide vert

Rendement : 52%

Point de fusion : 145°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.25 (s, 9 H, 3  $\times$  CH<sub>3</sub>), 5.93 (s, 1 H, CH), 6.41 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  31.6, 33.9, 95.2, 116.2, 141.4, 154.7.



### 7. Benzo[*b*]-3-thiophèneamine 49

Ce composé est obtenu à partir de **37**.

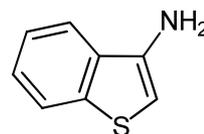
Aspect : solide beige

Rendement : 60%

Point de fusion : 205°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.15 (s, 1H, CH), 7.25-7.34 (m, 2H, 2  $\times$  CH), 7.76-7.82 (m, 2H, 2  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  95.2, 120.9, 122.7, 123.0, 124.0, 133.3, 138.3, 140.5.



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes

---

### 8. 5-Nitrobenzo[b]-3-thiophèneamine 50

Ce composé est obtenu à partir de **38**.

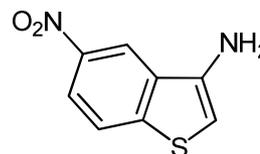
Aspect : solide gris

Rendement : 92%

Point de fusion : 230°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.38 (s, 1H, CH), 8.07 – 8.10 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 8.86 (s, 1H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  98.1, 117.0, 117.8, 123.9, 132.9, 141.8, 144.1, 144.7.



### 9. 5-Phényl-3-sélénophèneamine 51

Ce composé est obtenu à partir de **39**.

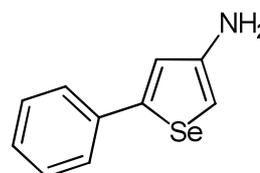
Aspect : solide beige

Rendement : 71%

Point de fusion : 153°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.49 (s, 1 H, CH), 7.25-7.29 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.35 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz), 7.48 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 7.0$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  101.3, 121.3, 125.1, 127.8, 129.3, 135.5, 143.9, 146.4.



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes

---

### 10. 5-(4-Méthylphényl)-3-sélénophèneamine 52

Ce composé est obtenu à partir de **40**.

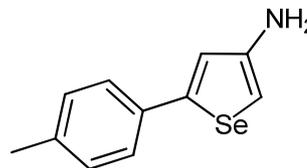
Aspect : solide vert

Rendement : 92%

Point de fusion : 220°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.48 (s, 1 H, CH), 7.18 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.0$  Hz), 7.24 (s, 1 H, CH), 7.40 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.0$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.8, 100.5, 120.6, 124.9, 129.6, 132.8, 137.2, 143.8, 146.4.



### 11. 5-(4-Méthoxyphényl)-3-sélénophèneamine 53

Ce composé est obtenu à partir de **41**.

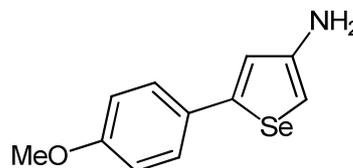
Aspect : solide jaune

Rendement : 81%

Point de fusion : 176°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.44 (s, 1 H, CH), 6.92 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.0$  Hz), 7.12 (s, 1 H, CH), 7.42 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.0$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 99.9, 114.4, 120.1, 126.4, 128.3, 143.8, 146.2, 159.0.



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-aminothiophènes/sélénophènes

---

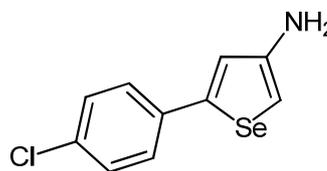
### 12. 5-(4-Chlorophényl)-3-sélénophénamine 54

Ce composé est obtenu à partir de **42**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 91%

Point de fusion : 177°C

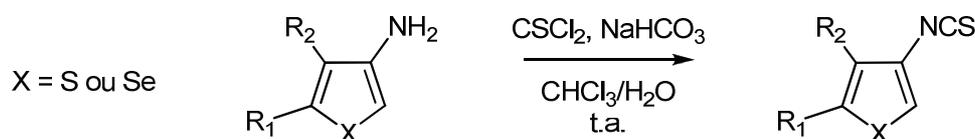


RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.44 (s, 1 H, CH), 7.24 (s, 1 H, CH), 7.40 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.25$  Hz), 7.49 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.25$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  99.3, 121.9, 126.7, 129.1, 131.7, 134.8, 144.8, 162.8.

# Partie Expérimentale : synthèse des 3-isothiocyanates de thiophène/sélénophène

## IX. Synthèse des 3-isothiocyanatothiophènes/sélénophènes



### Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 mL sont placés 10 mmol (3 éq.) de  $\text{NaHCO}_3$  dans un mélange chloroforme / eau (8 / 6 mL). 5 mmol (1 éq.) de thiophosgène sont alors ajoutées puis le mélange est placé sous agitation. 5 mmol (1 éq.) d'aminothiophène/sélénophène, solubilisées dans 15 mL de chloroforme, sont ensuite ajoutées goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation pendant 2h à température ambiante. Le milieu réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter et les deux phases sont séparées. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée pour donner le produit brut. Le résidu est alors repris dans l'éther diéthylique, filtré puis le filtrat est évaporé.

### 1. 3-Isothiocyanato-5-phénylthiophène 55

Ce composé est préparé à partir de **43**.

Aspect : solide vert

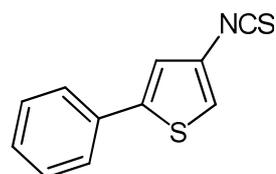
Rendement : 40%

Point de fusion :  $58^\circ\text{C}$

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.40 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.66 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.77 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  121.2, 121.3, 125.2, 126.3, 128.5, 129.2, 132.4, 132.9, 143.5.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NS}_2 + \text{H}]^+$  : 218.0093 ; trouvée : 218.0117.



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-isothiocyanates de thiophène/sélénophène

---

### 2. 3-Isothiocyanato-5-(4-méthylphényl)thiophène 56

Ce composé est préparé à partir de **44**.

Aspect : solide brun

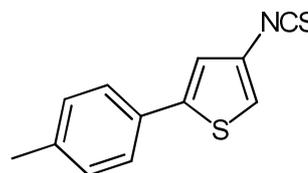
Rendement : 58%

Point de fusion : 56°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.30 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 7.22 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.52 (s, 1 H, CH), 7.55 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.70 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 120.5, 120.7, 123.1, 125.1, 126.3, 129.6, 132.8, 138.1, 143.7.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NS}_2 + \text{H}]^+$  : 232.0249 ; trouvée : 232.0220.



### 3. 3-Isothiocyanato-5-(4-méthoxyphényl)thiophène 57

Ce composé est préparé à partir de **45**.

Aspect : solide brun

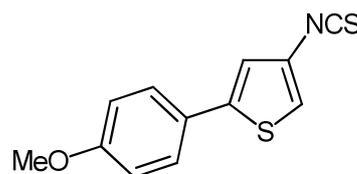
Rendement : 80%

Point de fusion : 105°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.79 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.97 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.51 (s, 1 H, CH), 7.58 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.66 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 114.5, 119.9, 120.1, 125.1, 125.2, 126.2, 126.6, 143.6, 159.5.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}_2 + \text{H}]^+$  : 248.0198 ; trouvée : 248.0209.



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-isothiocyanates de thiophène/sélénophène

---

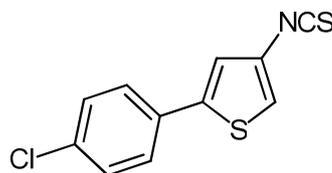
### 4. 3-Isothiocyano-5-(4-chlorophényl)thiophène 58

Ce composé est préparé à partir de 46.

Aspect : solide vert

Rendement : 60%

Point de fusion : 86°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.48 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.68 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.69 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.78 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  121.7, 121.8, 126.5, 126.9, 129.1, 131.3, 132.9, 133.2, 142.1.

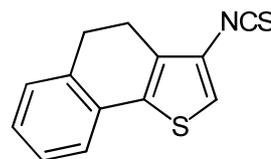
HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClNS}_2 + \text{H}]^+$  : 251.9703 ; trouvée : 251.9719.

### 5. 3-Isothiocyano-5,6-dihydronaphto[1,2-b]thiophène 59

Ce composé est préparé à partir de 47.

Aspect : huile orange

Rendement : 62%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.76 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.96 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.21-7.38 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.67 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.5, 28.3, 117.1, 122.5, 126.5, 127.3, 127.8, 128.5, 130.4, 133.5, 134.5, 136.3.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NS}_2 + \text{H}]^+$  : 244.0249 ; trouvée : 244.0281.

## Partie Expérimentale : synthèse des 3-isothiocyanates de thiophène/sélénophène

---

### 6. 3-Isocyanatobenzo[b]thiophène 60

Ce composé est préparé à partir de **49**.

Aspect : solide orange

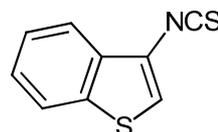
Rendement : 36%

Point de fusion : 175°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.47-7.58 (m, 2 H, 2  $\times$  CH); 7.80 (d, 1 H, CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 8.02 (s, 1 H, CH); 8.07 (d, 1 H, CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  120.2, 120.6, 123.4, 123.8, 124.2, 125.5, 125.9, 133.5, 137.2.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_9\text{H}_5\text{NS}_2 + \text{H}]^+$  : 190.9858 ; trouvée : 190.9858.



### 7. 3-Isothiocyanto-5-nitrobenzo[b]thiophène 61

Ce composé est préparé à partir de **50**.

Aspect : solide vert

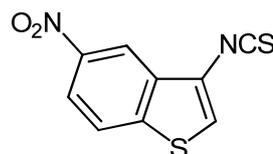
Rendement : 60%

Point de fusion : 179°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.26 (s, 1 H, CH), 8.26-8.29 (m, 1 H, CH), 8.36 (d, 1 H, CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 8.56 (d, 1 H, CH,  $J=2\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  115.9, 119.7, 125.2, 127.4, 131.7, 133.9, 134.4, 143.3, 144.7.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 235.9709 ; trouvée : 235.9712.



## Partie Expérimentale : synthèse des 3-isothiocyanates de thiophène/sélénophène

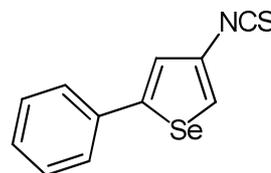
---

### 8. 3-Isothiocyanato-5-phénylsélénophène 62

Ce composé est préparé à partir de **51**.

Aspect : huile brune

Rendement : 57%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.25 (d, 1 H, CH,  $J = 1.5$  Hz), 7.35-7.42 (m, 3 H,  $3 \times \text{CH}$ ), 7.49-7.53 (m, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ), 7.69 (d, 1 H, CH,  $J = 1.5$  Hz).

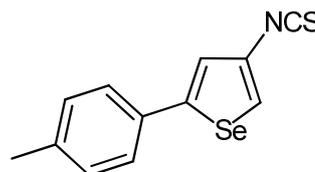
RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  122.4, 123.8, 126.0, 126.2, 128.6, 129.1, 129.3, 134.9, 150.2.

### 9. 3-Isothiocyanato-5-(4-méthylphényl)sélénophène 63

Ce composé est préparé à partir de **52**.

Aspect : huile rouge

Rendement : 95%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.40 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 7.20 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J = 8.0$  Hz), 7.24 (d, 1 H, CH,  $J = 1.5$  Hz), 7.32 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J = 8.0$  Hz), 7.57 (d, 1 H, CH,  $J = 1.5$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.2, 121.8, 123.2, 125.8, 126.0, 129.1, 129.9, 132.2, 138.7, 150.4.

## Partie Expérimentale : synthèse des 3-isothiocyanates de thiophène/sélénophène

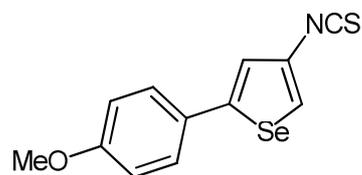
---

### 10. 3-Isothiocyanato-5-(4-méthoxyphényl)sélénophène 64

Ce composé est obtenu à partir de **53**.

Aspect : huile brune

Rendement : 68%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.78 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.84 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J = 9.0$  Hz), 7.18 (d, 1 H, CH,  $J = 1.5$  Hz), 7.36 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J = 9.0$  Hz), 7.54 (d, 1 H, CH,  $J = 1.5$  Hz).

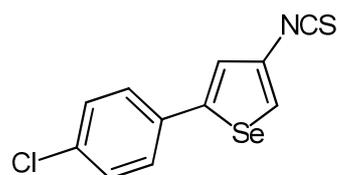
RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.4, 114.4, 114.6, 121.2, 122.7, 127.3, 127.5, 127.8, 150.1, 160.0.

### 11. 3-Isothiocyanato-5-(4-chlorophényl)sélénophène 65

Ce composé est préparé à partir de **54**.

Aspect : huile rouge

Rendement : 62%

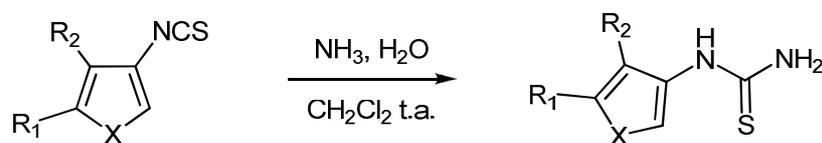


RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.26 (d, 1 H, CH,  $J = 1.5$  Hz), 7.28 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J = 9.0$  Hz), 7.37 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J = 9.0$  Hz), 7.61 (d, 1 H, CH,  $J = 1.5$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  122.8, 124.1, 127.1, 127.3, 129.3, 129.9, 134.5, 135.7, 148.7.

## Partie Expérimentale : synthèse des N-thiényl et N-sélénothiényl thiourées

### X. Synthèse des N-thiényl et N-sélénothiényl thiourées



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 mL sont placées 5 mmol (1 éq.) d'isothiocyanate dans 15 mL de dichlorométhane. 5 mmol (1éq.) d'ammoniaque (25% dans H<sub>2</sub>O) sont alors ajoutées et le mélange est placé sous agitation à température ambiante pour la nuit. 15 mL d'éther de pétrole sont alors ajoutés puis le précipité ainsi formé est filtré, lavé à l'eau et à l'éther de pétrole et enfin séché.

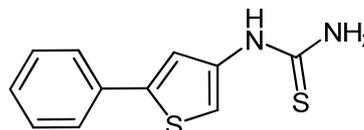
#### 1. N-(5-phényl-3-thiényl) thiourée 66

Ce composé est préparé à partir de **55**.

Aspect : solide orange

Rendement : 86%

Point de fusion : 198°C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7.31 (t, 1 H, CH, *J* = 7.25 Hz), 7.38-7.44 (m, 3 H, 3 × CH), 7.52 (s, 1 H, CH), 7.59 (d, 2 H, 2 × CH, *J* = 7.25 Hz), 9.89 (s, 1 H, NH).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 119.9, 125.0, 127.8, 129.1, 133.4, 137.9, 140.9, 141.3, 180.7.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 235.0358 ; trouvée : 235.0360.

## Partie Expérimentale : synthèse des N-thiényl thiourées

### 2. N-[5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl] thiourée 67

Ce composé est préparé à partir de **57**.

Aspect : solide orange

Rendement : 64%

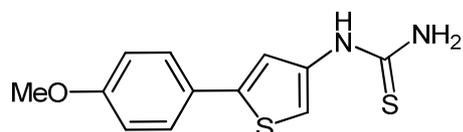
Point de fusion : 208°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.76 (s, 3 H, OCH $_3$ ), 6.97 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J$  = 8.5 Hz), 7.26 (s, 1 H, CH), 7.41 (s, 1 H, CH), 7.52 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J$  = 8.5 Hz), 9.82 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 110.8, 114.5, 118.8, 126.1, 126.4, 137.7, 141.4, 159.0, 180.5.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3360, 3259 (NH $_2$ ), 3142 (NH), 1250 (C=S).

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 265.0464 ; trouvée : 265.0474.



### 3. N-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl] thiourée 68

Ce composé est préparé à partir de **58**.

Aspect : solide beige

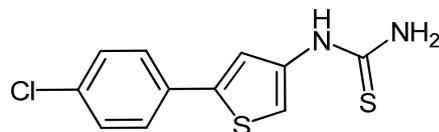
Rendement : 77%

Point de fusion : 164°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.44 (s, 1 H, CH), 7.46 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J$  = 8.5 Hz), 7.53 (s, 1H, CH), 7.62 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J$  = 8.5 Hz), 9.88 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  120.6, 126.7, 129.1, 132.2, 135.4, 138.1, 139.8, 140.9, 180.7.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 268.9968 ; trouvée : 268.9931.



## Partie Expérimentale : synthèse des N-thiényl thiourées

---

### 4. N-(5,6-dihydronaphto[1,2-b]-3-thiényl) thiourée 69

Ce composé est préparé à partir de **59**.

Aspect : solide brun

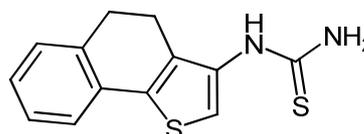
Rendement : 87%

Point de fusion : 215°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.61 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 8.0$  Hz), 2.88 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 8.0$  Hz), 7.15-7.31 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.51 (s, 1 H, CH), 9.30 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.7, 27.8, 115.2, 121.9, 127.0, 127.1, 128.1, 130.8, 133.3, 133.9, 134.3, 135.6, 181.6.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 261.0515 ; trouvée : 261.0534.



### 5. N-(5-phényl-3-sélénophényl) thiourée 70

Ce composé est préparé à partir de **62**.

Aspect : solide brun

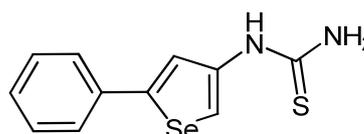
Rendement : 47%

Point de fusion : 180°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.30 (t, 1 H, CH,  $J = 7.5$  Hz), 7.39 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 7.5$  Hz), 7.55 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 7.5$  Hz), 7.62 (s, 1 H, CH), 8.02 (s, 1 H, CH), 9.88 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  122.9, 125.4, 127.8, 129.1, 135.4, 139.2, 144.1, 165.2, 180.7.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{SSe} + \text{H}]^+$  : 282.9802 ; trouvée : 282.9754.



## Partie Expérimentale : synthèse des N-thiényl thiourées

### 6. N-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl] thiourée 71

Ce composé est préparé à partir de **63**.

Aspect : solide jaune

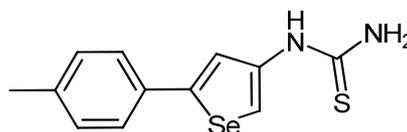
Rendement : 62%

Point de fusion : 183°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.20 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 7.75$  Hz), 7.43 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 7.75$  Hz), 7.54 (s, 1 H, CH), 7.94 (s, 1 H, CH), 9.80 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 116.1, 122.2, 125.3, 129.6, 132.7, 137.4, 139.0, 146.9, 180.6.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SSe} + \text{H}]^+$  : 296.9959 ; trouvée : 296.9912.



### 7. N-[5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl] thiourée 72

Ce composé est préparé à partir de **64**.

Aspect : solide brun

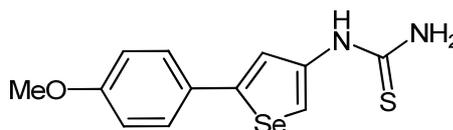
Rendement : 81%

Point de fusion : 185°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.95 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 7.45 (s, 1 H, CH), 7.48 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 7.91 (s, 1 H, CH), 9.85 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.3, 114.5, 114.8, 121.5, 126.7, 127.7, 128.1, 139.0, 159.1, 180.6.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OSSe} + \text{H}]^+$  : 312.9908 ; trouvée : 312.9823.



## Partie Expérimentale : synthèse des N-thiényl thiourées

---

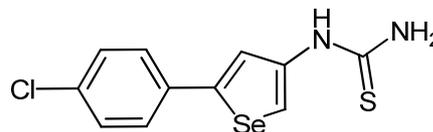
### 8. N-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl] thiourée 73

Ce composé est préparé à partir de **65**.

Aspect : solide brun

Rendement : 61%

Point de fusion : 172°C



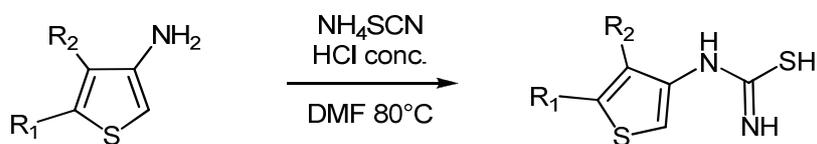
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.43 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 7.57 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 7.64 (s, 1 H, CH), 8.01 (s, 1 H, CH), 9.81 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  117.6, 123.6, 127.0, 129.0, 132.3, 134.3, 139.2, 145.2, 180.7.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{SSe} + \text{H}]^+$  : 316.9410 ; trouvée : 316.9345.

## Partie Expérimentale : Essai de synthèse mono-étape de N-thiényl thiourée

### XI. Essai de synthèse mono-étape de N-thiényl thiourée



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 25 mL sont placées 1 mmol (1 éq.) d'aminothiophène, 1,5 mmol (1.5 éq.) de thiocyanate d'ammonium et 1 mL d'acide chlorhydrique concentré dans 5 mL de DMF. Le mélange est porté à 80°C pendant 3h puis ramené à température ambiante. Le milieu est alors versé dans 10 mL d'eau et le précipité ainsi formé est filtré, lavé à l'eau et séché pour donner le produit brut qui est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/AcOEt 1/1).

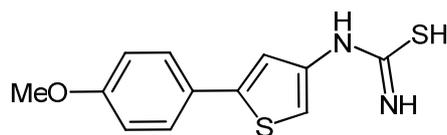
#### Acide N-[5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl]carbamimidothioïque 74

Ce composé est préparé à partir de **45**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 30%

Point de fusion : 78°C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.97 (d, 2 H, 2 × CH, *J* = 8.5 Hz), 7.26 (s, 1 H, CH), 7.42 (s, 1 H, CH), 7.51 (d, 2 H, 2 × CH, *J* = 8.5 Hz), 8.23 (s, 1 H, NH), 10.48 (s, 1 H, NH).

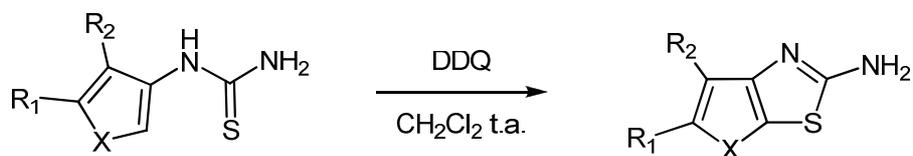
RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 55.2, 108.1, 114.5, 116.2, 126.0, 126.5, 136.1, 141.7, 158.8 159.1.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3269 (NH), 1653 (C=N).

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 263.0307 ; trouvée : 263.0305.

## Partie Expérimentale : Synthèse des thiéno/sélénolo thiazol-2-amines

### XII. Synthèse des thiéno/sélénolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-amines



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 mL sont placées 1 mmol (1 éq.) de thiourée et 1 mmol (1 éq.) de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) dans 10 mL de dichlorométhane. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4h. Le milieu réactionnel est lavé à la soude 2M puis les phases sont séparées. La phase organique est séchée, filtrée et évaporée pour donner le produit brut qui est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/AcOEt 1/1).

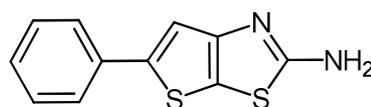
#### 1. 5-Phénylthiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine 75

Ce composé est préparé à partir de **66**.

Aspect : solide vert

Rendement : 86%

Point de fusion : 186°C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7.25 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.27 (t, 1 H, CH, *J* = 7.25 Hz), 7.39 (dd, 2 H, 2 × CH, *J* = 7.25 Hz, *J* = 7.25 Hz), 7.50 (s, 1 H, CH), 7.62 (d, 2 H, 2 × CH, *J* = 7.25 Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 114.1, 117.9, 124.6, 127.3, 129.1, 134.4, 143.0, 157.4, 170.7.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 233.0202 ; trouvée : 233.0202.

## Partie Expérimentale : Synthèse des thiéno/sélénolo thiazol-2-amines

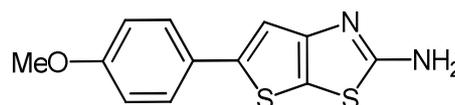
### 2. 5-(4-Méthoxyphényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine 76

Ce composé est préparé à partir de **67**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 50%

Point de fusion : 232°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.95 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 7.35 (s, 1 H, CH), 7.37 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.54 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 112.9, 114.4, 116.5, 126.1, 127.1, 143.2, 157.3, 158.7, 170.6.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 263.0307 ; trouvée : 263.0299.

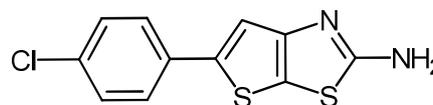
### 3. 5-(4-Chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine 77

Ce composé est préparé à partir de **68**.

Aspect : solide vert

Rendement : 83%

Point de fusion : 202°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.25 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.43 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 7.53 (s, 1 H, CH), 7.64 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  114.7, 118.5, 126.2, 128.9, 131.6, 133.3, 141.5, 157.4, 170.8.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 266.9812 ; trouvée : 266.9810.

## Partie Expérimentale : Synthèse des thiéno/sélénolo thiazol-2-amine

### 4. 5,6-Dihydronaphto[1,2-b]thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine 78

Ce composé est préparé à partir de **69**.

Aspect : solide jaune

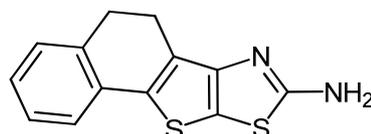
Rendement : 91%

Point de fusion : 233°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.79 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7.0$  Hz), 2.91 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7.0$  Hz), 7.10-7.29 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.30 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  22.2, 27.9, 116.5, 121.3, 126.5, 126.8, 127.0, 128.1, 131.6, 133.9, 135.1, 155.6, 170.9.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 259.0358 ; trouvée : 259.0354.



### 5. 5-Phénylsélénolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine 79

Ce composé est préparé à partir de **70**.

Aspect : solide vert

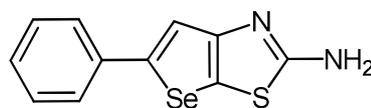
Rendement : 86%

Point de fusion : 149°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.13 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.26 (t, 1 H, CH,  $J = 7.5$  Hz), 7.37 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 7.5$  Hz), 7.57 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 7.5$  Hz), 7.68 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  116.5, 116.9, 124.9, 127.4, 129.1, 136.1, 147.7, 158.2, 171.0.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{SSe} + \text{H}]^+$  : 280.9646 ; trouvée : 280.9641.



## Partie Expérimentale : Synthèse des thiéno/sélénolo thiazol-2-amine

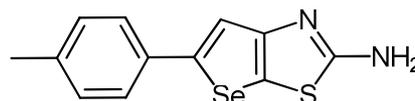
### 6. 5-(4-Méthylphényl)sélénolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine 80

Ce composé est préparé à partir de 71.

Aspect : solide vert

Rendement : 76%

Point de fusion : 135°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.12 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.17 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.0$  Hz), 7.45 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.0$  Hz), 7.61 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 115.8, 116.3, 124.8, 129.6, 133.4, 136.8, 147.9, 158.2, 170.9.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{SSe} + \text{H}]^+$  : 294.9802 ; trouvée : 294.9796.

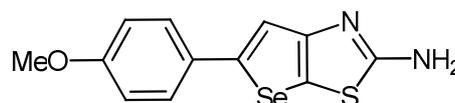
### 7. 5-(4-Méthoxyphényl)sélénolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine 81

Ce composé est préparé à partir de 72.

Aspect : solide brun

Rendement : 49%

Point de fusion : 201°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.92 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 9.0$  Hz), 7.10 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.49 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 9.0$  Hz), 7.53 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 114.4, 115.7, 126.3, 128.9, 147.7, 154.2, 158.2, 158.8, 170.9.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OSSe} + \text{H}]^+$  : 310.9751 ; trouvée : 310.9756.

## Partie Expérimentale : Synthèse des thiéno/sélénolo thiazol-2-amine

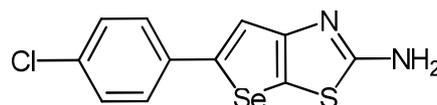
### 8. 5-(4-Chlorophényl)sélénolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine 82

Ce composé est préparé à partir de 73.

Aspect : solide vert

Rendement : 64%

Point de fusion : 186°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.15 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.40 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.5$  Hz), 7.60 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.5$  Hz), 7.72 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  117.4, 117.6, 126.5, 128.9, 131.6, 135.1, 146.0, 158.2, 171.1.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{SSe} + \text{H}]^+$  : 314.9253 ; trouvée : 314.9253.

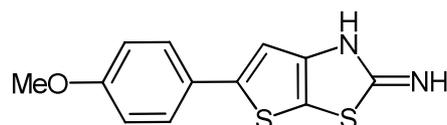
### 9. 5-(4-Méthoxyphényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2(1H)imine 83

Ce composé est préparé à partir de 74.

Aspect : solide orange

Rendement : 65%

Point de fusion : 259°C

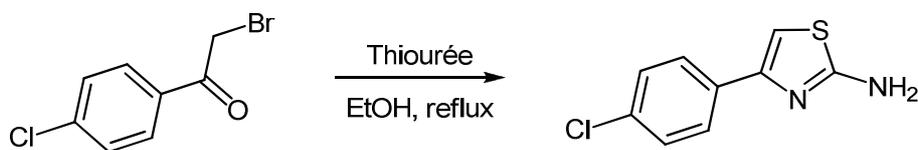


RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.60 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.91 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 7.42 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 7.68 (s, 1 H, CH), 8.19 (s, 1 H, NH), 10.18 (s, 1 H, NH).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3369 (NH), 2921 (NH), 1687 (C=N).

## Partie Expérimentale : Synthèse de la 4-(4-chlorophényl)thiazol-2-amine

### XIII. Synthèse de la 4-(4-chlorophényl)thiazol-2-amine 84



#### Mode opératoire

Dans un ballon de 50 mL sont placées 5 mmol (1 éq.) de 2-bromo-4'-chloroacétophénone et 5,5 mmol (1,1 éq.) de thiourée dans 15 mL d'éthanol absolu. Le mélange est porté au reflux pendant 1h puis, après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 15 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le produit qui précipite est alors filtré et séché.

Aspect : solide incolore

Rendement : 98%

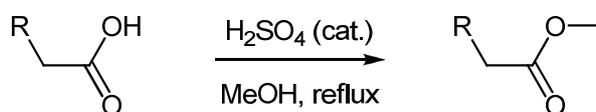
Point de fusion : 164°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7.05 (s, 1 H, CH), 7.08 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.39 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=8.75 Hz), 7.79 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=8.75 Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 102.2, 127.2, 128.4, 131.5, 133.7, 148.5, 168.3.

## Partie Expérimentale : synthèse des 2-chloro-N-aryl acétamides

### XIV. Synthèse des acétates de méthyle



#### Mode opératoire général

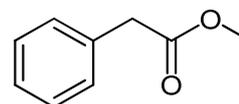
Dans un ballon de 100 mL sont solubilisées 10 mmol du dérivé d'acide acétique (1 éq.) dans 20 mL de MeOH. Quelques gouttes d'acide sulfurique concentré sont ajoutées et le mélange est porté au reflux pendant 3h puis ramené à température ambiante. Le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris dans 10 mL de dichlorométhane, lavé par une solution 1M de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée.

#### 1. Phénylacétate de méthyle 85

Ce composé est obtenu à partir de l'acide phénylacétique.

Aspect : huile jaune

Rendement : 97%



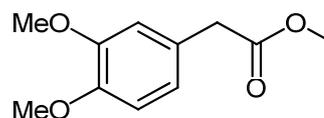
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.60 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.65 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.20 – 7.36 (m, 5 H,  $5 \times \text{CH}$ ).

#### 2. (3,4-Diméthoxyphényl)acétate de méthyle 86

Ce composé est obtenu à partir de l'acide (3,4-diméthoxyphényl)acétique.

Aspect : huile jaune

Rendement : 95%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.57 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.69 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.83 (m, 3 H,  $3 \times \text{CH}$ ).

## Partie Expérimentale : synthèse des 2-chloro-N-aryl acétamides

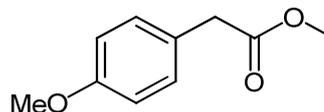
---

### 3. (4-Méthoxyphényl)acétate de méthyle 87

Ce composé est obtenu à partir de l'acide (4-méthoxyphényl)acétique.

Aspect : huile jaune

Rendement : 91%



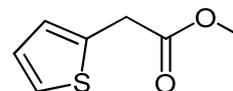
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.58 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.69 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.88 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.19 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ).

### 4. (2-Thiényl)acétate de méthyle 88

Ce composé est obtenu à partir de l'acide (2-thiényl)acétique.

Aspect : huile orange

Rendement : 91%



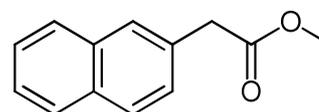
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.75 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.94-6.99 (m, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ), 7.21-7.24 (m, 1 H, CH).

### 5. (2-Naphtyl)acétate de méthyle 89

Ce composé est obtenu à partir de l'acide (2-naphtyl)acétique.

Aspect : huile orange

Rendement : 90%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.73 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.40-7.51 (m, 3 H,  $3 \times \text{CH}$ ), 7.75 (s, 1 H, CH), 7.80-7.85 (m, 3 H,  $3 \times \text{CH}$ ).

## Partie Expérimentale : synthèse des 2-chloro-N-aryl acétamides

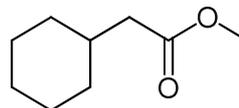
---

### 6. Cyclohexylacétate de méthyle 90

Ce composé est obtenu à partir de l'acide cyclohexylacétique.

Aspect : huile incolore

Rendement : 84%



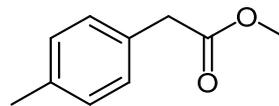
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  0.93-1.11 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.19-1.29 (m, 3 H,  $\text{CH}_2 + \text{CH}$ ), 1.62-1.73 (m, 6 H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 2.18 (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.66 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

### 7. (4-Méthylphényl)acétate de méthyle 91

Ce composé est obtenu à partir de l'acide (4-méthylphényl)acétique.

Aspect : huile jaune

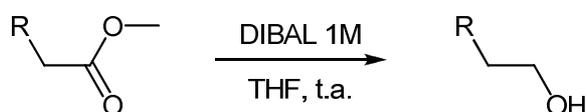
Rendement : 87%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.34 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.61 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.13-7.20 (m, 4 H,  $4 \times \text{CH}$ ).

## Partie Expérimentale : Synthèse des alcools éthyliques substitués en position 2

### XV. Synthèse des alcools éthyliques substitués en position 2



#### Mode opératoire général

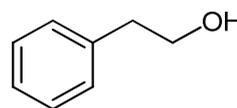
Dans un ballon de 100 mL sont solubilisées 10 mmol du dérivé d'acétate de méthyle (1 éq.) dans 40 mL de THF anhydre. 20 mL de DIBAL (1M dans le toluène, 2 éq.) sont alors ajoutés et le mélange est agité une nuit à température ambiante. La réaction est stoppée par addition de 20 mL d'eau, puis le milieu réactionnel est acidifié à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée sous pression réduite.

#### 1. 2-Phényléthanol 92

Ce composé est obtenu à partir de **85**.

Aspect : huile jaune

Rendement : 95%



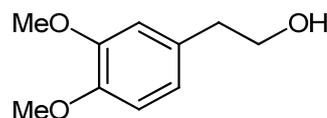
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.70 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.58 (td, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7\text{Hz}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.63 (t, 1 H, OH,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.13-7.28 (m, 5 H,  $5 \times \text{CH}$ ).

#### 2. 2-(3,4-Diméthoxyphényl)éthanol 93

Ce composé est obtenu à partir de **86**.

Aspect : huile jaune

Rendement : 85%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.81 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.84 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.86 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.75-6.85 (m, 3 H,  $3 \times \text{CH}$ ).

## Partie Expérimentale : Synthèse des alcools éthyliques substitués en position 2

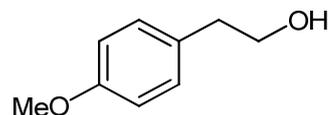
---

### 3. 2-(4-Méthoxyphényl)éthanol 94

Ce composé est obtenu à partir de **87**.

Aspect : huile jaune

Rendement : 93%



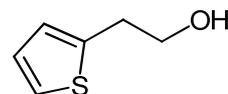
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.81 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.80 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.86 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ).

### 4. 2-(2-Thiényl)éthanol 95

Ce composé est obtenu à partir de **88**.

Aspect : huile orange

Rendement : 87%



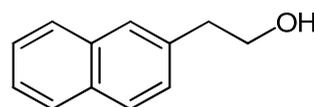
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.09 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.87 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.87-6.90 (m, 1 H, CH), 6.97 (Dd, 1 H, CH,  $J=5\text{Hz}$ ,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.18 (Dd, 1 H, CH,  $J=5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

### 5. 2-(2-Naphtyl)éthanol 96

Ce composé est obtenu à partir de **89**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 85%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.84 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.75 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.21 (Dd, 1 H, CH,  $J=4.25\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.26-7.37 (m, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ), 7.52 (s, 1 H, CH), 7.63-7.69 (m, 3 H,  $3 \times \text{CH}$ ).

## Partie Expérimentale : Synthèse des alcools éthyliques substitués en position 2

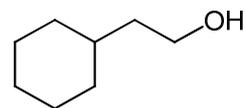
---

### 6. 2-(Cyclohexyl)éthanol 97

Ce composé est obtenu à partir de **90**.

Aspect : huile incolore

Rendement : 75%



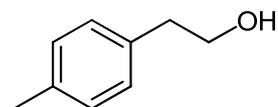
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  0.71-1.03 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.17-1.34 (m, 4 H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.33 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.56-1.66 (m, 5 H,  $2 \times \text{CH}_2 + \text{CH}$ ), 3.64 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6\text{Hz}$ ).

### 7. 2-(4-Méthylphényl)éthanol 98

Ce composé est obtenu à partir de **91**.

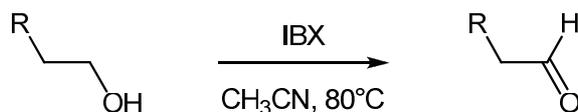
Aspect : huile jaune

Rendement : 85%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.84 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.84 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.10 – 7.14 (m, 4 H,  $4 \times \text{CH}$ ).

### XVI. Synthèse des acétaldéhydes



#### Mode opératoire général

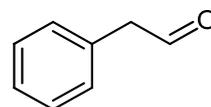
Dans un ballon de 100 mL sont placées 10 mmol du dérivé d'éthanol (1 éq.) dans 50 mL d'acétonitrile. 30 mmol d'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX, 3 éq.) sont alors ajoutées en une fois puis le mélange est agité à 80°C pendant 2h et ensuite ramené à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré sur Célite<sup>®</sup> et le filtrat est évaporé sous pression réduite.

#### 1. Phénylacétaldéhyde 99

Ce composé est obtenu à partir de **92**.

Aspect : huile jaune pale

Rendement : 97%



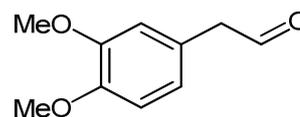
RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3.61 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>, J=2Hz), 7.10-7.28 (m, 5 H, 5 × CH), 9.66 (t, 1 H, CH, J=2Hz).

#### 2. 3,4-Diméthoxyphénylacétaldéhyde 100

Ce composé est obtenu à partir de **93**.

Aspect : huile orange

Rendement : 94%



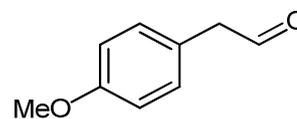
RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3.62 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>, J=2.5Hz), 3.86 (s, 6 H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 6.70 (d, 1 H, CH, J=2Hz), 6.76 (Dd, 1 H, CH, J=8.25Hz, J=2Hz), 6.86 (d, 1 H, CH, J=8.25Hz), 9.71 (t, 1 H, CH, J=2.5Hz).

### 3. 4-Méthoxyphénylacétaldéhyde 101

Ce composé est obtenu à partir de **94**.

Aspect : huile jaune

Rendement : 88%



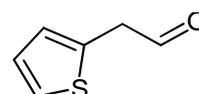
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.63 (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 3.81 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.91 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.14 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 9.72 (t, 1 H, CH,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

### 4. 2-Thiénylacétaldéhyde 102

Ce composé est obtenu à partir de **95**.

Aspect : huile brune

Rendement : 99%



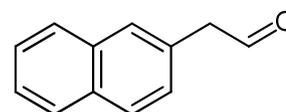
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.81 (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.85-6.88 (m, 1 H, CH), 6.92-6.97 (m, 1 H, CH), 7.17-7.21 (m, 1 H, CH), 9.66 (t, 1 H, CH,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

### 5. 2-Naphtylacétaldéhyde 103

Ce composé est obtenu à partir de **96**.

Aspect : huile jaune

Rendement : 83%



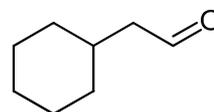
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.77 (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.22-7.26 (m, 1 H, CH), 7.37-7.45 (m, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ), 7.61 (s, 1 H, CH), 7.72-7.79 (m, 3 H,  $3 \times \text{CH}$ ), 9.74 (t, 1 H, CH,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

### 6. Cyclohexylacétaldéhyde 104

Ce composé est obtenu à partir de **97**.

Aspect : huile jaune

Rendement : 80%



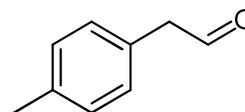
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  0.71-1.03 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.17-1.34 (m, 4 H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.57-1.67 (m, 4 H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.76-1.80 (m, 1 H, CH), 2.20-2.24 (Dd, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.75\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 9.69 (t, 1 H, CH,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

### 7. 4-Méthylphénylacétaldéhyde 105

Ce composé est obtenu à partir de **98**.

Aspect : huile jaune

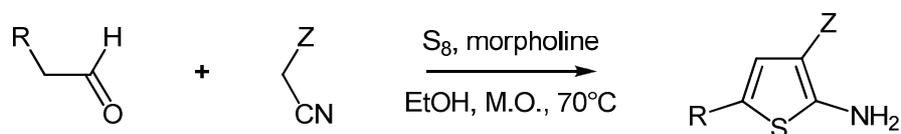
Rendement : 95%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.27 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.61 (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.02 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.14 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 9.66 (t, 1 H, CH,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

# Partie Expérimentale : Synthèse des 2-aminothiophènes substitués en position 3 et 5

## XVII. Synthèse des 2-aminothiophènes 3,5-substitués



### Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 mL sont placées 1 mmol d'acétaldéhyde (1 éq.), 1 mmol de nitrile activé (1 éq.), 1,1 mmol de S<sub>8</sub> (1,1 éq.) et 0,1 mL de morpholine dans 5 mL d'éthanol. Le mélange est placé sous irradiation micro-onde pendant 20 min à 70°C (P<sub>max</sub> = 80W). Après refroidissement, le précipité éventuel est filtré et le filtrat est versé sur 40 mL d'eau glacée. Si un précipité apparaît, il est filtré, lavé à l'eau et séché à température ambiante. Dans le cas contraire, le milieu est extrait par le dichlorométhane, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu ainsi est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant: Cyclohexane/AcOEt 4/1).

### 1. 2-Amino-5-phénylthiophène-3-carboxylate d'éthyle 106

Ce composé est obtenu à partir de **99** et de cyanoacétate d'éthyle.

Aspect : solide jaune

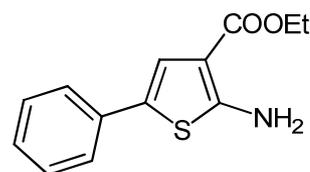
Rendement : 99%

Point de fusion : 126°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 1.26 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>, *J*=7.1Hz), 4.19 (q, 2 H, CH<sub>2</sub>, *J*=7.1Hz), 7.14-7.21 (m, 2 H, 2 × CH), 7.28-7.35 (m, 2 H, 2 × CH), 7.41-7.47 (m, 4 H, 2 × CH + NH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 14.4, 59.1, 104.8, 120.9, 122.1, 123.9, 126.2, 128.9, 133.6, 163.3, 164.2.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 270.0559 ; trouvée 270.0549.



## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-aminothiophènes substitués en position 3 et 5

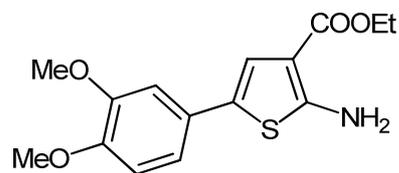
### 2. 2-Amino-5-(3,4-diméthoxyphényl)thiophène-3-carboxylate d'éthyle 107

Ce composé est obtenu à partir de **100** et de cyanoacétate d'éthyle.

Aspect : solide orange

Rendement : 60%

Point de fusion : 90°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.26 (t, 3 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.77 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.19 (q, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.76-6.92 (m, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ), 7.03 (s, 1 H, CH), 7.11 (s, 1 H, CH), 7.39 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  14.5, 55.4, 58.9, 104.6, 107.8, 112.1, 116.5, 119.7, 122.5, 126.7, 147.4, 149.0, 162.9, 165.0.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}]^+$  : 308.0951 ; trouvée 308.0945.

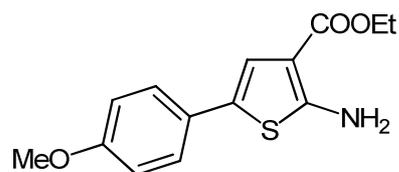
### 3. 2-Amino-5-(4-méthoxyphényl)thiophène-3-carboxylate d'éthyle 108

Ce composé est obtenu à partir de **101** et de cyanoacétate d'éthyle.

Aspect : solide jaune

Rendement : 50%

Point de fusion : 111°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.27 (t, 3 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.74 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.19 (q, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.90 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=7.75\text{Hz}$ ), 7.04 (s, 1 H, CH), 7.33 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.35 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=7.75\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  14.5, 55.1, 59.0, 104.7, 114.3, 119.3, 122.3, 125.4, 126.4, 157.9, 162.8, 164.3.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]^+$  : 278.0845 ; trouvée 278.0837.

## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-aminothiophènes substitués en position 3 et 5

### 4. 2-Amino-5-(2-thiényl)thiophène-3-carboxylate d'éthyle 109

Ce composé est obtenu à partir de **102** et de cyanoacétate d'éthyle.

Aspect : solide brun

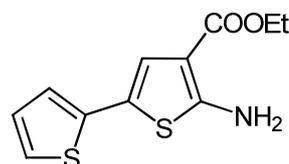
Rendement : 51%

Point de fusion : 87°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.25 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.18 (q, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.93-7.00 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.32-7.34 (m, 1 H, CH), 7.49 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  14.4, 59.1, 104.1, 116.1, 121.0, 122.1, 123.6, 128.0, 136.7, 163.1, 164.0.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 254.0304 ; trouvée 254.0300.



### 5. 2-Amino-5-(2-naphtyl)thiophène-3-carboxylate d'éthyle 110

Ce composé est obtenu à partir de **103** et de cyanoacétate d'éthyle.

Aspect : solide rose

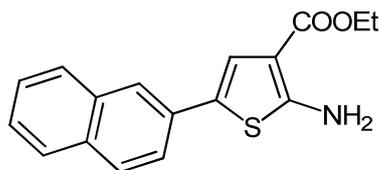
Rendement : 76%

Point de fusion : 148°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.29 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.22 (q, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.39 (s, 1 H, CH), 7.41-7.47 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.57 (s, 1 H, CH), 7.69-7.73 (m, 1 H, CH), 7.84-7.91 (m, 4 H, 2  $\times$  CH + NH<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  14.5, 59.1, 105.0, 121.4, 121.8, 122.2, 122.8, 125.4, 126.6, 127.5, 127.6, 128.4, 131.2, 131.5, 133.3, 163.6, 164.2.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}]^+$  : 320.0716 ; trouvée 320.0731.



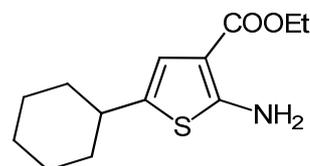
## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-aminothiophènes substitués en position 3 et 5

### 6. 2-Amino-5-cyclohexylthiophène-3-carboxylate d'éthyle 111

Ce composé est obtenu à partir de **104** et de cyanoacétate d'éthyle.

Aspect : huile jaune

Rendement : 63%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.15-1.27 (m, 7 H,  $\text{CH}_3 + 2 \times \text{CH}_2$ ), 1.60-1.68 (m, 5 H,  $\text{CH} + 2 \times \text{CH}_2$ ), 1.82-1.86 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.12 (q, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.45 (s, 1 H, CH), 7.08 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  14.4, 25.4, 25.7, 34.2, 37.9, 58.7, 102.7, 118.4, 130.6, 162.1, 164.3.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]^+$  : 254.1209 ; trouvée 254.1232.

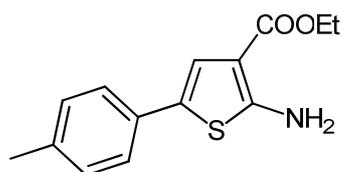
### 7. 2-Amino-5-(4-méthylphényl)thiophène-3-carboxylate d'éthyle 112

Ce composé est obtenu à partir de **105** et de cyanoacétate d'éthyle.

Aspect : solide orange

Rendement : 60%

Point de fusion : 88°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.22 (t, 3 H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.23 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.19 (q, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.05 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=7.75\text{Hz}$ ), 7.12 (s, 1 H, CH), 7.35 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=7.75\text{Hz}$ ), 7.45 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  14.4, 20.6, 59.0, 104.7, 120.2, 122.4, 123.9, 129.4, 130.9, 135.5, 163.0, 164.3.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}]^+$  : 284.0716 ; trouvée 284.0721.

## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-aminothiophènes substitués en position 3 et 5

### 8. 2-Amino-5-phénylthiophène-3-carbonitrile 113

Ce composé est obtenu à partir de **99** et de malonitrile.

Aspect : solide vert

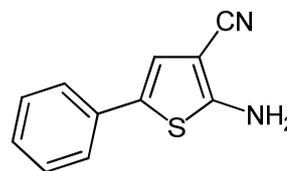
Rendement : 96%

Point de fusion : 122°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7.14-7.21 (m, 2 H, 2 × CH), 7.28-7.35 (m, 2 H, 2 × CH), 7.39-7.44 (m, 4 H, 2 × CH + NH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 83.8, 96.9, 116.3, 121.7, 124.1, 126.5, 127.9, 133.1, 164.4.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S + Na]<sup>+</sup> : 223.0300 ; trouvée 223.1127.



### 9. 2-Amino-5-(3,4-diméthoxyphényl)thiophène-3-carbonitrile 114

Ce composé est obtenu à partir de **100** et de malonitrile.

Aspect : solide jaune

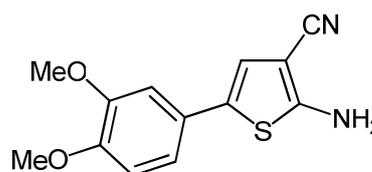
Rendement : 77%

Point de fusion : 116°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.80-6.87 (m, 2 H, 2 × CH), 7.06 (s, 1 H, CH), 7.12 (s, 1 H, CH), 7.31 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 55.5, 64.9, 83.5, 108.1, 112.0, 116.4, 120.4, 124.5, 126.2, 135.9, 147.9, 149.0, 163.9.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + Na]<sup>+</sup> : 283.1427 ; trouvée 283.1428.



## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-aminothiophènes substitués en position 3 et 5

### 10. 2-Amino-5-(4-méthoxyphényl)thiophène-3-carbonitrile 115

Ce composé est obtenu à partir de **101** et de malonitrile.

Aspect : solide vert

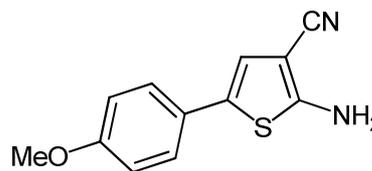
Rendement : 53%

Point de fusion : 102°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.89 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.04 (s, 1 H, CH), 7.30 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.36 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.1, 83.6, 114.3, 116.4, 119.9, 124.3, 125.5, 125.8, 158.1, 163.6.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS} + \text{Na}]^+$  : 220.1339 ; trouvée 220.1329.



### 11. 2-Amino-5-(2-thiényl)thiophène-3-carbonitrile 116

Ce composé est obtenu à partir de **102** et de malonitrile.

Aspect : solide vert

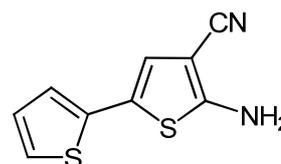
Rendement : 50%

Point de fusion : 85°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.95-7.04 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.37 (s, 1 H, CH), 7.44 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  83.3, 115.9, 117.8, 121.6, 122.7, 124.1, 128.0, 136.0, 164.2.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  : 226.9509 ; trouvée 226.9521.



## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-aminothiophènes substitués en position 3 et 5

### 12. 2-Amino-5-(2-naphtyl)thiophène-3-carbonitrile 117

Ce composé est obtenu à partir de **103** et de malonitrile.

Aspect : solide orange

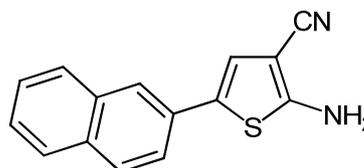
Rendement : 94%

Point de fusion : 215°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.38 (s, 1 H, CH), 7.43-7.48 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.52 (s, 2 H, NH $_2$ ), 7.69-7.73 (m, 1 H, CH), 7.82-7.88 (m, 4 H, 4  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  83.9, 116.2, 121.6, 122.5, 122.8, 124.0, 125.6, 126.6, 127.5, 127.6, 128.4, 130.7, 131.6, 133.2, 164.7.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S} + \text{Na}]^+$  : 273.1377 ; trouvée 273.1382.



### 13. 2-Amino-5-phénylthiophène-3-carboxamide 118

Ce composé est obtenu à partir de **99** et de cyanoacétamide.

Aspect : solide jaune

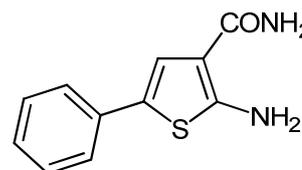
Rendement : 80%

Point de fusion : 211°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.07-7.14 (m, 1 H, CH), 7.25-7.41 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.47 (s, 4 H, 2  $\times$  NH $_2$ ), 7.47 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  107.9, 121.1, 121.4, 123.5, 125.7, 128.9, 134.2, 161.4, 167.4.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}]^+$  : 219.0587 ; trouvée 219.0577.



## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-aminothiophènes substitués en position 3 et 5

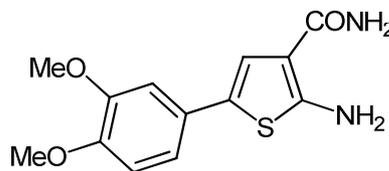
### 14. 2-Amino-5-(3,4-diméthoxyphényl)thiophène-3-carboxamide 119

Ce composé est obtenu à partir de **100** et de cyanoacétamide.

Aspect : solide beige

Rendement : 95%

Point de fusion : 91°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.83 (Dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.90 (D, 1 H, CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98 (d, 1 H, CH,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.36 (s, 4 H, 2  $\times$  NH<sub>2</sub>), 7.41 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.3, 55.5, 107.5, 107.7, 112.2, 116.0, 120.0, 121.5, 127.2, 147.4, 148.9, 160.6, 167.3.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$  : 278.0531 ; trouvée 278.0530.

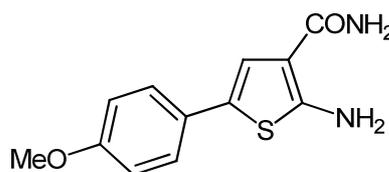
### 15. 2-Amino-5-(4-méthoxyphényl)thiophène-3-carboxamide 120

Ce composé est obtenu à partir de **101** et de cyanoacétamide.

Aspect : solide beige

Rendement : 59%

Point de fusion : 167°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.29 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.36 (s, 4 H, 2  $\times$  NH<sub>2</sub>), 7.37 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  54.9, 107.1, 113.6, 119.8, 121.3, 124.9, 126.9, 157.6, 160.6, 167.3.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$  : 247.0515 ; trouvée 247.0536.

## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-aminothiophènes substitués en position 3 et 5

---

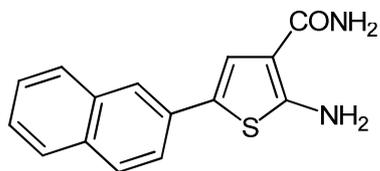
### 16. 2-Amino-5-(2-naphtyl)thiophène-3-carboxamide 121

Ce composé est obtenu à partir de **103** et de cyanoacétamide.

Aspect : solide beige

Rendement : 74%

Point de fusion : 90°C



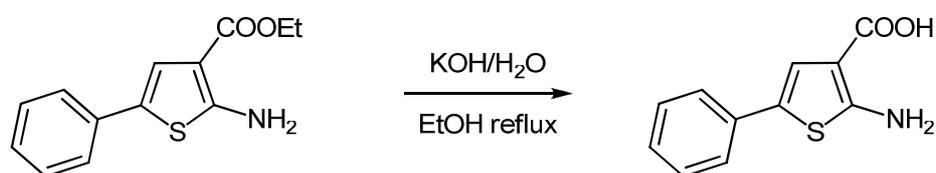
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.28-7.52 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.57 (s, 1 H, CH), 7.63-7.67 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.73 (s, 4 H, 2  $\times$  NH $_2$ ), 7.81-7.89 (m, 3 H, 3  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  108.0, 120.7, 121.1, 122.3, 122.5, 125.2, 125.9, 126.6, 127.3, 128.3, 131.3, 132.4, 133.4, 161.6, 167.3.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}]^+$  : 269.0743 ; trouvée 269.0872.

## Partie Expérimentale : synthèse de l'acide 2-aminothiophène-3-carboxylique 122

### XVIII. Synthèse de l'acide 2-aminothiophène-3-carboxylique 122



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 mL sont dissous 10 mmol d' amino-ester (1 éq.) dans 20 mL d'éthanol puis 10 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (40 mmol, 4 éq.) fraîchement préparée sont ajoutés. Le mélange est alors porté au reflux pendant 4h. Le solvant est alors évaporé puis le résidu est repris dans l'eau, extrait à l'éther pour éliminer les impuretés, puis le pH de la phase aqueuse est ramené à 7 par addition d'acide ortho phosphorique. L'acide qui précipite est filtré, lavé à l'eau et séché. Le produit brut sera utilisé sans autre purification pour la suite des réactions.

Aspect : solide beige

Rendement : 70%

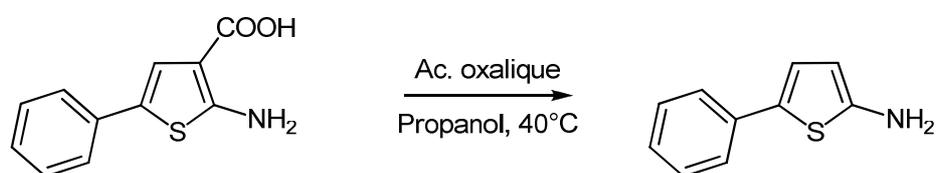
Point de fusion : 148°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7.14 (t, 1H, CH, *J*=7Hz), 7.23 (s, 1H, CH), 7.27-7.33 (m, 2H, 2 × CH), 7.41 (d, 2H, 2 × CH, *J*=7Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 107.7, 121.2, 122.4, 123.7, 125.8, 128.9, 134.1, 162.2, 166.8.

## Partie Expérimentale : synthèse du 5-phénylthiophèn-2-amine 123

### XIX. Synthèse du 5-phénylthiophèn-2-amine 123



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 25 mL sont placées 2 mmol d'acide-amino (1 éq.) et 2 mmol d'acide oxalique anhydre (1 éq.) dans 5 mL d'isopropanol. Le ballon est surmonté d'un compte-bulles et le mélange est agité à 40°C jusqu'à cessation du dégagement de CO<sub>2</sub>. Le milieu réactionnel est alors ramené à température ambiante puis 15 mL d'éther diéthylique sont ajoutés. Le précipité est alors filtré, lavé à l'éther et séché. Le produit brut sera utilisé sans autre purification pour la suite des réactions.

Aspect : solide violet

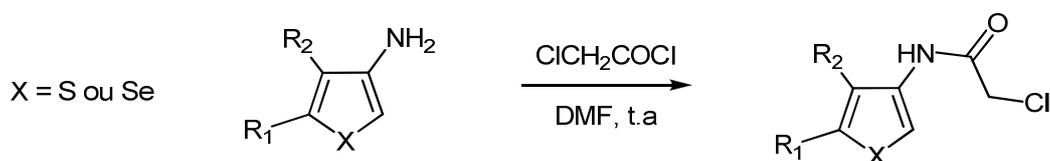
Rendement : 60%

Point de fusion : 185°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 5.85 (d, 1H, CH, *J*=4Hz), 7.00 (d, 1H, CH, *J*=4Hz), 7.08 (t, 1H, CH, *J*=7Hz), 7.23-7.29 (m, 2H, 2 × CH), 7.37 (d, 2H, 2 × CH, *J*=7Hz).

## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-chloro-N-thiényl/selenophényl acétamides

### XX. Synthèse des 2-chloro-N-thiényl/sélénophényl acétamides



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 mL sont solubilisées 10 mmol (1 éq.) de 3-aminothiophène/sélénophène dans 10 mL de DMF anhydre. 11 mmol (1,1 éq.) de chlorure de chloroacétyle sont alors ajoutées goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant environ 2h. Le milieu réactionnel est alors versé sur 50 mL d'eau glacée puis le précipité formé est filtré sur Büchner, lavé à l'eau et séché.

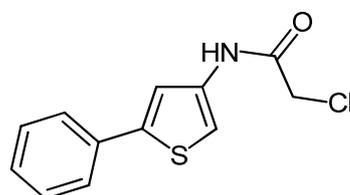
#### 1. 2-Chloro-N-(5-phényl-3-thiényl) acétamide 124

Ce composé est préparé à partir de **43**.

Aspect : solide beige

Rendement : 71%

Point de fusion : 128°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.31 (t, 1 H, CH,  $J=7.5$  Hz), 7.38 – 7.44 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.53 – 7.61 (t, 3 H, 3  $\times$  CH), 10.71 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  43.0, 109.4, 117.3, 125.0, 127.9, 129.1, 133.2, 136.6, 141.6, 163.9.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3271 (NH), 1651 (C=O).

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNOS} + \text{H}]^+$  : 252.0244 ; trouvée : 252.0254.

## Partie Expérimentale : synthèse des 2-chloro-N-thiényl/selenophenyl acétamides

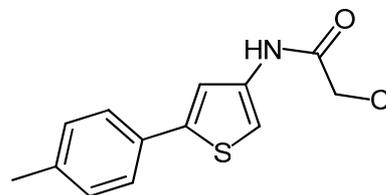
### 2. 2-Chloro-N-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl] acétamide 125

Ce composé est préparé à partir de **44**.

Aspect : solide vert

Rendement : 56%

Point de fusion : 121°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.21 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.17–7.20 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.24–7.26 (m, 1 H, CH), 7.41 (s, 1 H, CH), 7.45–7.48 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 8.49 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 43.0, 108.8, 116.8, 125.0, 129.7, 130.7, 136.4, 136.5, 141.8, 163.9.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3285 (NH), 1653 (C=O).

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNOS} + \text{H}]^+$  : 266.0401 ; trouvée : 266.0400.

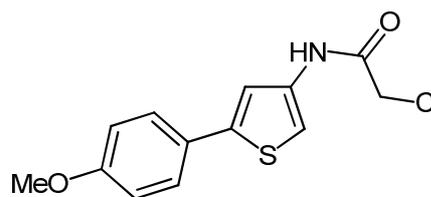
### 3. 2-Chloro-N-[5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl] acétamide 126

Ce composé est préparé à partir de **45**.

Aspect : solide beige

Rendement : 62%

Point de fusion : 138°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.21 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 7.27 (s, 1 H, CH), 7.43 (s, 1 H, CH), 7.50 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J = 8.75$  Hz), 10.70 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  42.7, 61.6, 108.4, 114.5, 116.2, 125.9, 126.5, 136.7, 141.6, 159.0, 170.3.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3287 (NH), 1658 (C=O).

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S} + \text{H}]^+$  : 282.0350 ; trouvée : 282.0356.

## Partie Expérimentale : synthèse des 2-chloro-N-thiényl/selenophenyl acétamides

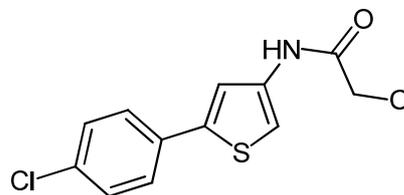
### 4. 2-Chloro-N-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl] acétamide 127

Ce composé est préparé à partir de **46**.

Aspect : solide brun

Rendement : 88%

Point de fusion : 135°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.43–7.48 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.55–7.63 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 10.73 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  43.3, 109.9, 117.9, 126.6, 129.1, 132.2, 132.3, 136.7, 140.2, 164.0.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3255 (NH), 1647 (C=O).

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NOS} + \text{H}]^+$  : 285.9855 ; trouvée : 285.9862.

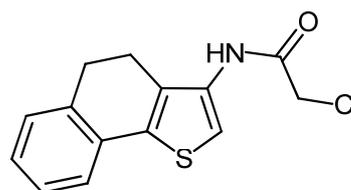
### 5. 2-Chloro-N-(5,6-dihydronaphto[1,2-b]-3-thiényl) acétamide 128

Ce composé est préparé à partir de **47**.

Aspect : solide vert

Rendement : 73%

Point de fusion : 146°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.73 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$  Hz), 2.88 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$  Hz), 4.34 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.18–7.31 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.60 (s, 1 H, CH), 9.96 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.4, 27.9, 43.0, 110.7, 122.2, 127, 127.2, 128, 130.6, 133.7, 133.8, 133.9, 134.3, 164.6.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3276 (NH), 1653 (C=O).

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNOS} + \text{H}]^+$  : 278.0401 ; trouvée : 278.0414.

## Partie Expérimentale : synthèse des 2-chloro-N-thiényl/selenophényl acétamides

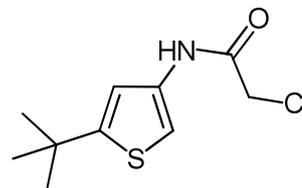
### 6. 2-Chloro-N-[5-(*t*-butyl)-3-thiényl] acétamide 129

Ce composé est préparé à partir de **48**.

Aspect : solide beige

Rendement : 77%

Point de fusion : 136°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.28 (s, 9 H, 3  $\times$  CH $_3$ ), 4.16 (s, 2 H, CH $_2$ ), 6.84 (s, 1 H, CH), 7.28 (s, 1 H, CH), 10.53 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  33.9, 38.7, 43.0, 106.5, 116.1, 134.9, 155.2, 163.7.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3278 (NH), 1648 (C=O).

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNOS} + \text{H}]^+$  : 232.0557 ; trouvée : 232.0564.

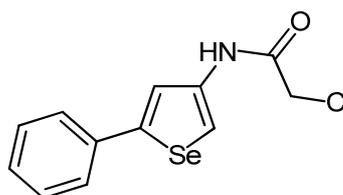
### 7. 2-Chloro-N-(5-phényl-3-sélénophényl) acétamide 130

Ce composé est préparé à partir de **51**.

Aspect : solide beige

Rendement : 50%

Point de fusion : 145°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.22 (s, 2H, CH $_2$ ), 7.32 (d, 1H, CH,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.40 (dd, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=7\text{Hz}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.54 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.61 (s, 1H, CH), 8.05 (s, 1H, CH), 10.62 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  43.0, 113.9, 120.3, 125.4, 127.9, 129.2, 135.2, 137.8, 147.3, 163.9.

## Partie Expérimentale : synthèse des 2-chloro-N-thiényl/selenophenyl acétamides

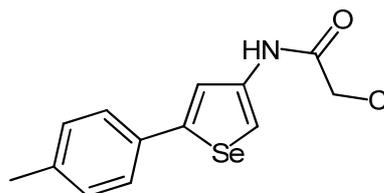
### 8. 2-Chloro-N-[5-(4-méthylphényl)-3-sélénophényl] acétamide 131

Ce composé est préparé à partir de **52**.

Aspect : solide brun

Rendement : 25%

Point de fusion : 107°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.22 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.20 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.75\text{Hz}$ ), 7.42 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.75\text{Hz}$ ), 7.57 (s, 1 H, CH), 8.01 (s, 1 H, CH), 10.63 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.6, 43.0, 113.3, 120.5, 125.3, 129.7, 132.8, 137.2, 137.7, 147.4, 163.9.

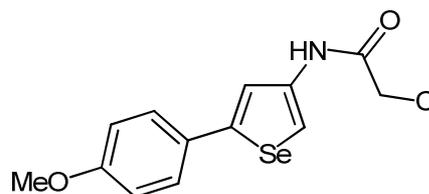
### 9. 2-Chloro-N-[5-(4-méthoxyphényl)-3-sélénophényl] acétamide 132

Ce composé est préparé à partir de **53**.

Aspect : solide brun

Rendement : 41%

Point de fusion : 133°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.21 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.95 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.44-7.48 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.96 (s, 1 H, CH), 10.59 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  43.0, 55.2, 112.6, 114.5, 119.1, 128.0, 129.41, 137.6, 147.2, 159.2, 163.9.

## Partie Expérimentale : synthèse des 2-chloro-N-thiényl/selenophenyl acétamides

---

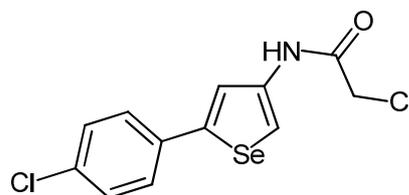
### 10. 2-Chloro-N-[5-(4-chlorophényl)-3-sélénophényl] acétamide 133

Ce composé est préparé à partir de **54**.

Aspect : solide brun

Rendement : 50%

Point de fusion : 126°C

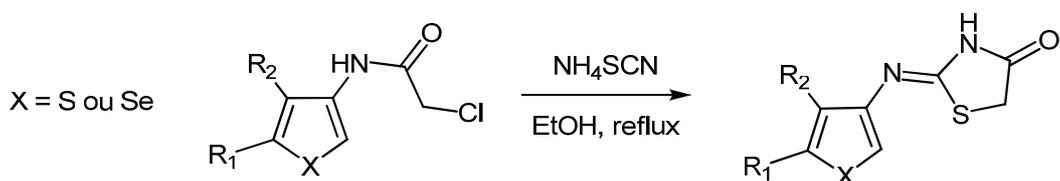


RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.22 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.44 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.64 (d, 1 H, CH,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 8.07 (d, 1 H, CH,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 10.63 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  43.1, 114.7, 121.1, 127.1, 129.1, 132.4, 134.2, 137.8, 145.8, 164.0.

## Partie Expérimentale : synthèse des thiényl/sélénophénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

### XXI. Synthèse des thiényl/sélénophénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 mL sont solubilisées 5 mmol (1 éq.) du dérivé d'acétamide et 10 mmol de thiocyanate d'ammonium (2 éq.) dans 20 mL d'éthanol. Le mélange est alors porté au reflux pendant 3h environ puis laissé à température ambiante une nuit. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et à l'éther de pétrole et enfin séché.

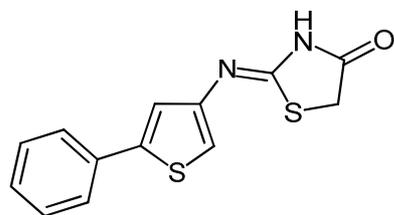
#### 1. 2-[(5-Phényl-3-thiényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one 134

Ce composé est préparé à partir de **124**.

Aspect : solide beige

Rendement : 58%

Point de fusion : 197°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.01 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 9.5$  Hz), 7.01 (s, 1 H, CH), 7.27–7.46 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.58–7.63 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 11.55 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  34.9, 111.2, 117.5, 120.3, 124.9, 129.1, 133.1, 136.9, 142.3, 177.5, 187.9.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3060 (NH), 1602 (C=O).

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 275.0307 ; trouvée : 275.0312.

## Partie Expérimentale : synthèse des thiényl/sélénophénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

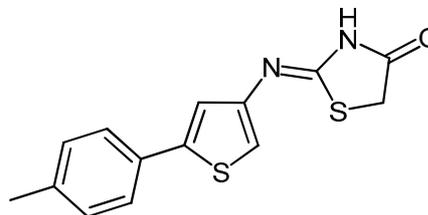
### 2. 2-[5-(4-Méthylphényl)-3-thiényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 135

Ce composé est préparé à partir de **125**.

Aspect : solide vert

Rendement : 48%

Point de fusion : 250°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.01 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 9.5$  Hz), 6.96 (s, 1 H, CH), 7.19–7.24 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.41–7.55 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 11.53 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 34.9, 110.7, 117.0, 119.7, 125.0, 129.7, 130.5, 137.5, 142.4, 177.4, 187.8.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2919 (NH), 1614 (C=O).

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 289.0464 ; trouvée : 289.0474.

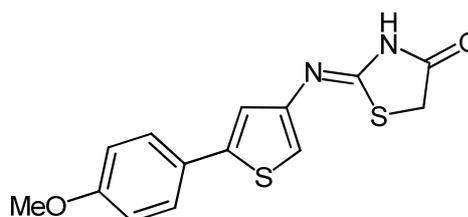
### 3. 2-[5-(4-Méthoxyphényl)-3-thiényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 136

Ce composé est obtenu à partir de **126**.

Aspect : solide orange

Rendement : 90%

Point de fusion : 219°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J = 9.5\text{Hz}$ ), 6.92-7.00 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.14 (s, 1 H, CH), 7.33 (s, 1 H, CH), 7.51-7.56 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 11.75 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  18.5, 55.2, 110.1, 114.5, 119.1, 126.1, 126.5, 136.7, 142.3, 159.1, 177.5, 187.9.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3102 (NH), 1610 (C=O).

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  : 327.0232 ; trouvée : 327.0247.

## Partie Expérimentale : synthèse des thiényl/sélénothiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

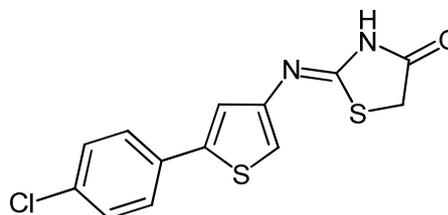
### 4. 2-[5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 137

Ce composé est préparé à partir de **127**.

Aspect : solide beige

Rendement : 46%

Point de fusion : 280°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.02 (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 9.5\text{Hz}$ ), 7.03 (s, 1 H, CH), 7.30 (s, 1 H, CH), 7.43-7.49 (m, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ), 7.61-7.65 (m, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ), 11.67 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  39.6, 111.8, 120.9, 126.8, 129.2, 131.9, 132.5, 137.1, 141.3, 177.7, 187.9.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3119 (NH), 1619 (C=O).

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 308.9918 ; trouvée : 308.9925.

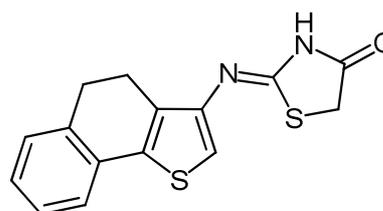
### 5. 2-[5,6-Dihydronaphto[1,2-b]-3-thiényl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one 138

Ce composé est préparé à partir de **128**.

Aspect : solide vert

Rendement : 74%

Point de fusion : 100°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.57 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.87 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.98 (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 9.5\text{Hz}$ ), 6.93 (s, 1 H, CH), 7.13-7.35 (m, 4 H,  $4 \times \text{CH}$ ), 11.76 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.6, 28.0, 34.7, 109.0, 121.9, 122.1, 127.0, 127.2, 128.1, 130.7, 132.8, 134.2, 134.4, 134.8, 175.7.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2970 (NH), 1633 (C=O).

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{Na}]^+$  : 323.0283 ; trouvée : 323.0281.

## Partie Expérimentale : synthèse des thiényl/sélénothiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

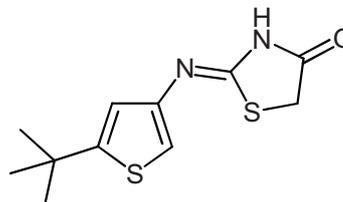
### 6. 2-[5-(*t*-Butyl)-3-thiényl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one 139

Ce composé est préparé à partir de **129**.

Aspect : solide vert

Rendement : 55%

Point de fusion : 167°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.30 (s, 9 H, 3  $\times$  CH $_3$ ), 4.00 (d, 2 H, CH $_2$ ,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 6.96 (s, 1 H, CH), 7.42 (s, 1 H, CH), 11.35 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  32.1, 34.1, 42.5, 116.2, 118.8, 135.4, 156.0, 171.0, 187.8.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2955 (NH), 1603 (C=O).

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{Na}]^+$  : 277.0440 ; trouvée : 277.0440.

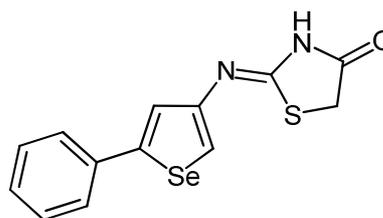
### 7. 2-[5-Phényl-3-sélénothiényl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one 140

Ce composé est préparé à partir de **130**.

Aspect : solide brun

Rendement : 45%

Point de fusion : 194°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.00 (d, 2 H, CH $_2$ ,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.31-7.41 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.47 (s, 1 H, CH), 7.54-7.60 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.67 (s, 1 H, CH), 8.18 (s, 1 H, CH), 11.45 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  34.9, 116.1, 120.3, 123.1, 125.4, 127.9, 129.1, 135.1, 147.9, 177.4, 187.9.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OSSe} + \text{H}]^+$  : 322.9751 ; trouvée : 322.9760.

## Partie Expérimentale : synthèse des thiényl/sélénophénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

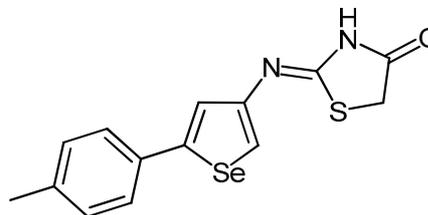
### 8. 2-[5-(4-Méthylphényl)-3-sélénophényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 141

Ce composé est préparé à partir de 131.

Aspect : solide vert

Rendement : 60%

Point de fusion : 237°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.00 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.45 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.62 (s, 1 H, CH), 8.12 (s, 1 H, CH), 11.45 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 34.9, 115.5, 119.7, 122.4, 125.3, 129.7, 132.6, 137.6, 148.5, 177.4, 187.9.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OSSe} + \text{H}]^+$  : 336.9908 ; trouvée : 336.9918.

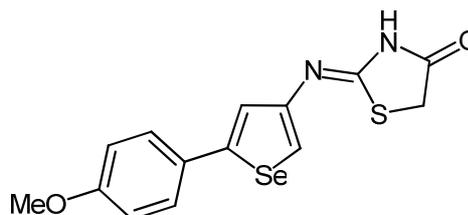
### 9. 2-[5-(4-Méthoxyphényl)-3-sélénophényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 142

Ce composé est préparé à partir de 132.

Aspect : solide brun

Rendement : 57%

Point de fusion : 207°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.92-6.98 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.09 (s, 1 H, CH), 7.46-7.53 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 8.08 (s, 1 H, CH), 11.41 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  18.4, 55.3, 114.5, 119.1, 121.7, 126.8, 128.1, 138.0, 148.3, 159.3, 177.3, 187.9.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe} + \text{H}]^+$  : 352.9857 ; trouvée : 352.9866.

## Partie Expérimentale : synthèse des thiényl/sélénophénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

---

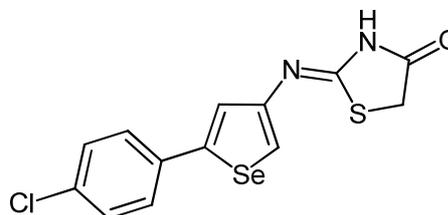
### 10. 2-[5-(4-Chlorophényl)-3-sélénophényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 143

Ce composé est préparé à partir de **133**.

Aspect : solide brun

Rendement : 78%

Point de fusion : 264°C



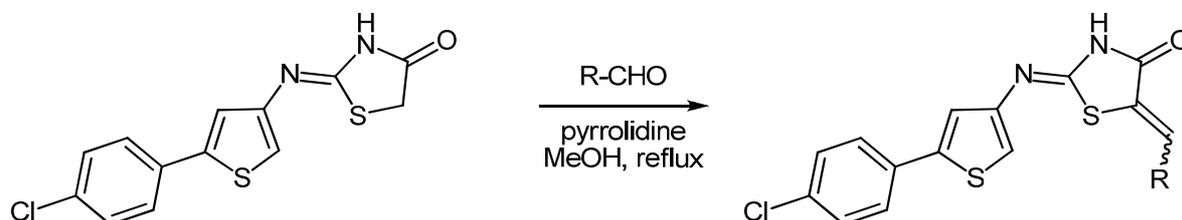
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.00 (d, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.48 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.61 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.69 (s, 1 H, CH), 8.19 (s, 1 H, CH) 11.43 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  35.4, 116.9, 123.8, 127.1, 129.1, 132.5, 134.2, 138.1, 146.7, 177.5, 187.9.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OSSe} + \text{H}]^+$  : 356.9359 ; trouvée : 356.9354.

## Partie Expérimentale : substitution de la thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-one **137** en position 5

### XXII. Substitution de la 2-{[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one **137** en position 5



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 25 mL sont solubilisés 0,5 mmol (1 éq.) de thiazolidinone **137** et 0,5 mmol (1 éq.) de pyrrolidine dans 20 mL de méthanol. Le mélange est placé sous agitation puis 0,5 mmol (1 éq.) d'aldéhyde est ajouté. Le milieu est alors porté au reflux une nuit. Après retour à température ambiante, le précipité formé est filtré, lavé au méthanol et à l'éther diéthylique et enfin séché.

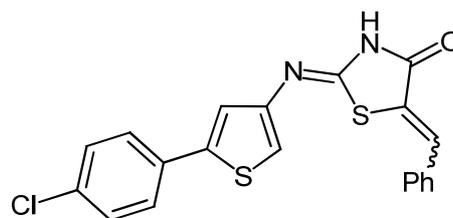
#### 1. 2-{[5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino}-5-benzylidène-1,3-thiazolidin-4-one **144**

Ce composé est préparé à partir de **137** et de benzaldéhyde.

Aspect : solide jaune

Rendement : 56%

Point de fusion : 269°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.18 (s, 1 H, CH), 7.40 (s, 1 H, CH), 7.45-7.78 (m, 10 H, 10  $\times$  CH), 12.11 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  112.8, 118.3, 121.1, 126.8, 129.1, 129.2, 129.6, 129.8, 130.6, 131.9, 132.2, 132.4, 133.3, 133.8, 141.1, 141.8.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 397.0231 ; trouvée : 397.0256.

## Partie Expérimentale : substitution de la thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-one **137** en position 5

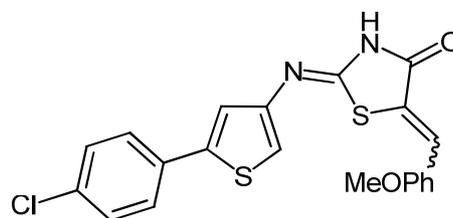
### 2. 2- $\{[5-(4\text{-Chlorophényl})-3\text{-thiényl]imino}\}$ -5-(4-méthoxybenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **145**

Ce composé est préparé à partir de **137** et de p-anisaldéhyde.

Aspect : solide jaune

Rendement : 75%

Point de fusion : 285°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.03-7.16 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.39-7.77 (m, 8 H, 8  $\times$  CH) , 12.17 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.3, 114.8, 120.9, 126.8, 126.9, 129.1, 129.2, 129.7, 130.9, 131.5, 131.7, 131.9, 132.2, 132.4, 132.6, 141.8, 160.6.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 427.0336 ; trouvée : 427.0354.

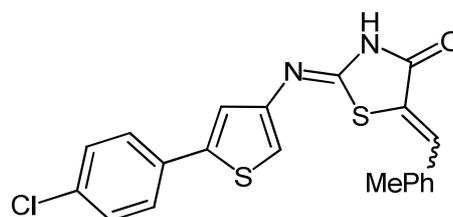
### 3. 2- $\{[5-(4\text{-Chlorophényl})-3\text{-thiényl]imino}\}$ -5-(4-méthylbenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **146**

Ce composé est préparé à partir de **137** et de p-tolualdéhyde.

Aspect : solide jaune

Rendement : 69%

Point de fusion : 284°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.17 (s, 1 H, CH), 7.27-7.52 (m, 7 H, 7  $\times$  CH), 7.58-7.77 (m, 3 H, 3  $\times$  CH) , 12.26 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 411.0387 ; trouvée : 411.0402.

## Partie Expérimentale : substitution de la thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-one **137** en position 5

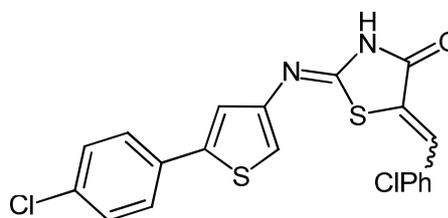
### 4. 2- $\{[5-(4\text{-Chlorophényl})-3\text{-thiényl]imino}\}-5-(4\text{-chlorobenzylidène})-1,3\text{-thiazolidin-4-one 147}$

Ce composé est préparé à partir de **137** et de p-chlorobenzaldéhyde.

Aspect : solide beige

Rendement : 71%

Point de fusion : 282°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.16 (s, 1 H, CH), 7.39-7.77 (m, 10 H, 10  $\times$  CH) , 12.27 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 430.9841 ; trouvée : 430.9844.

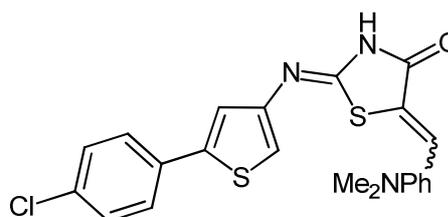
### 5. 2- $\{[5-(4\text{-Chlorophényl})-3\text{-thiényl]imino}\}-5-(4\text{-diméthylaminobenzylidène})-1,3\text{-thiazolidin-4-one 148}$

Ce composé est préparé à partir de **137** et de p-diméthylaminobenzaldéhyde.

Aspect : solide orange

Rendement : 79%

Point de fusion : 288°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.96 (s, 6 H, 2  $\times$  CH $_3$ ), 6.75-6.84 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.15 (s, 1 H, CH), 7.36-7.71 (m, 8 H, 8  $\times$  CH) , 12.02 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 440.0653 ; trouvée : 440.0655.

## Partie Expérimentale : substitution de la thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-one **137** en position 5

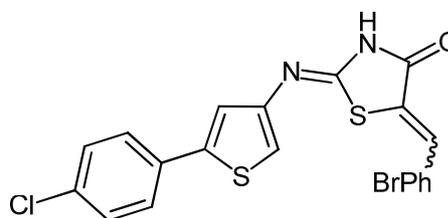
### 6. 2-([5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino)-5-(4-bromobenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **149**

Ce composé est préparé à partir de **137** et de p-bromobenzaldéhyde.

Aspect : solide vert

Rendement : 68%

Point de fusion : 298°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.16 (s, 1 H, CH), 7.39 (s, 1 H, CH), 7.45-7.77 (m, 9 H, 9  $\times$  CH), 12.33 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 476.9315 ; trouvée : 476.9322.

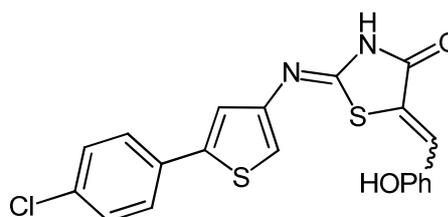
### 7. 2-([5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino)-5-(4-hydroxybenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **150**

Ce composé est préparé à partir de **137** et de p-hydroxybenzaldéhyde.

Aspect : solide vert

Rendement : 76%

Point de fusion : 253°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.84-6.92 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.13 (s, 1 H, CH), 7.38-7.70 (m, 8 H, 8  $\times$  CH), 12.33 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  112.4, 116.2, 118.8, 121.0, 124.2, 124.6, 126.8, 129.1, 130.1, 131.8, 132.0, 132.2, 132.4, 141.0, 141.7, 159.3.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 413.0180 ; trouvée : 413.0218.

## Partie Expérimentale : substitution de la thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-one **137** en position 5

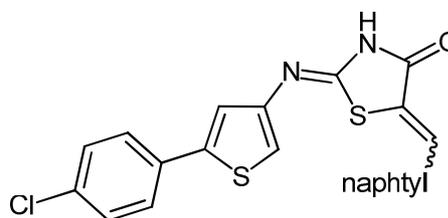
### 8. 2-{[5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino}-5-(2-naphtylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **151**

Ce composé est préparé à partir de **137** et de 2-naphtaldéhyde.

Aspect : solide jaune

Rendement : 89%

Point de fusion : 288°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.21 (s, 1 H, CH), 7.41-8.17 (m, 13 H, 13  $\times$  CH) , 12.29 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  112.2, 112.8, 118.1, 120.8, 124.1, 126.7, 126.8, 128.1, 128.3, 129.1, 129.2, 129.3, 131.1, 131.3, 131.8, 132.1, 132.2, 132.4, 132.7, 134.4, 141.1, 141.9.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 447.0387 ; trouvée : 447.0385.

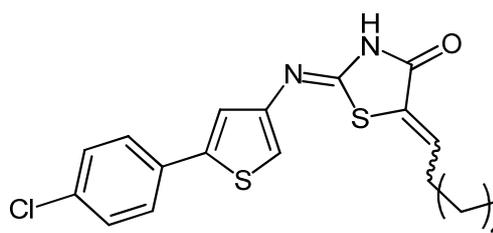
### 9. 2-{[5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino}-5-heptylidène-1,3-thiazolidin-4-one **152**

Ce composé est préparé à partir de **137** et d'heptanal.

Aspect : solide brun

Rendement : 60%

Point de fusion : 191°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  0.78-0.84 (m, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22-1.39 (m, 8 H, 4  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 2.10-2.14 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.70-6.73 (m, 1 H, CH), 7.07 (s, 1 H, CH), 7.34 (s, 1 H, CH), 7.44-7.52 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.63-7.71 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 12.05 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  13.9, 21.9, 27.3, 28.3, 30.9, 32.5, 112.4, 118.2, 120.9, 126.7, 129.1, 131.9, 132.2, 132.3, 132.5, 134.6, 141.0, 141.6.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 405.0857 ; trouvée : 405.0859.

## Partie Expérimentale : substitution de la thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-one **137** en position 5

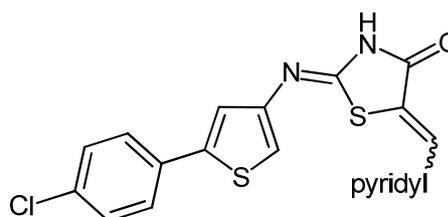
### 10. 2-([5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino)-5-(2-pyridylméthylène)-1,3-thiazolidin-4-one 153

Ce composé est préparé à partir de **137** et de 2-pyridinecarboxaldéhyde.

Aspect : solide orangé

Rendement : 76%

Point de fusion : 291°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.11 (s, 1 H, CH), 7.31-7.50 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.59-7.92 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 8.67-8.75 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 12.19 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  112.7, 118.3, 121.0, 123.4, 123.6, 126.7, 126.9, 127.3, 129.1, 132.3, 137.3, 137.4, 141.0, 141.7, 149.2, 151.5, 151.6.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 398.0183 ; trouvée : 398.0179.

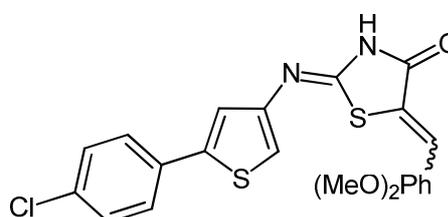
### 11. 2-([5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino)-5-(3,4-diméthoxybenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one 154

Ce composé est obtenu à partir de **137** et de veratraldéhyde.

Aspect : solide jaune

Rendement : 72%

Point de fusion : 242°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.77 (s, 3 H, OCH $_3$ ), 3.82 (s, 3 H, OCH $_3$ ), 7.10-7.21 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.41-7.48 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.57-7.68 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 12.18 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 457.0442 ; trouvée : 457.0442.

## Partie Expérimentale : substitution de la thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-one **137** en position 5

---

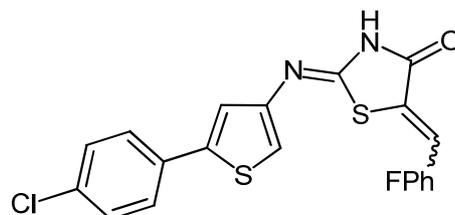
### 12. 2-([5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino)-5-(4-fluorobenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **155**

Ce composé est préparé à partir de **137** et de p-fluorobenzaldéhyde.

Aspect : solide orangé

Rendement : 54%

Point de fusion : 223°C



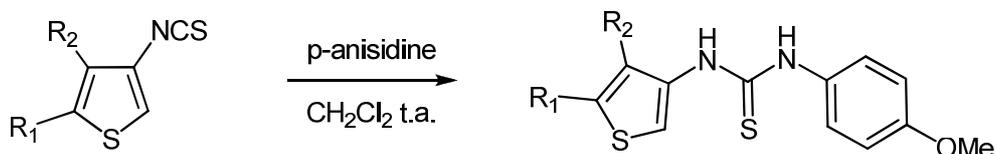
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.18 (s, 1 H, CH), 7.30-7.51 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 7.60-7.77 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 12.21 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  116.2, 116.6, 121.0, 126.8, 126.9, 129.1, 129.2, 130.1, 130.5, 132.0, 132.1, 132.2, 132.4, 132.6, 141.1, 141.8.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 415.0136 ; trouvée : 415.0160.

## Partie Expérimentale : synthèse des N-(4-méthoxyphényl) N'-thiényl thiourées

### XXIII. Synthèse des N-(4-méthoxyphényl)-N'-thiényl thiourées



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 mL sont placées 5 mmol (1 éq.) d'isothiocyanate dans 15 mL de dichlorométhane sec. 5 mmol (1éq.) de p-anisidine (4-méthoxyaniline) sont alors ajoutées et le mélange est placé sous agitation à température ambiante pour la nuit. 15 mL d'éther de pétrole sont alors ajoutés puis le précipité ainsi formé est filtré, lavé à l'eau et à l'éther de pétrole et enfin séché.

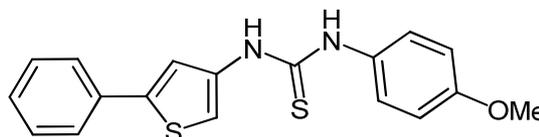
#### 1. N-(4-méthoxyphényl)-N'-(5-phényl-3-thiényl) thiourée 156

Ce composé est préparé à partir de **55**.

Aspect : solide gris

Rendement : 75%

Point de fusion : 149°C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 3.31 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=8.75Hz), 7.29-7.33 (m, 3 H, 3 × CH), 7.41 (dd, 2 H, 2 × CH, *J*=8Hz, *J*=8Hz), 7.52 (s, 1 H, CH), 7.58-7.61 (m, 3 H, 3 × CH), 9.56 (s, 1 H, NH), 9.78 (s, 1 H, NH).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 55.1, 112.2, 113.6, 120.6, 124.9, 126.1, 127.7, 129.1, 131.9, 133.5, 138.1, 140.7, 156.6, 179.2.

HRMS (APCI) : *m/z* calculée pour [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 341.0777 ; trouvée : 341.0785.

## Partie Expérimentale : synthèse des N-(4-méthoxyphényl) N'-thiényl thiourées

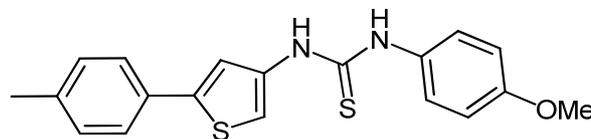
### 2. N-(4-méthoxyphényl)-N'-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl] thiourée 157

Ce composé est préparé à partir de **56**.

Aspect : solide beige

Rendement : 45%

Point de fusion : 152°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.21 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.31 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.46 (s, 1 H, CH), 7.48 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.58 (s, 1 H, CH), 9.61 (s, 1 H, NH), 9.84 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 55.2, 111.6, 113.6, 119.9, 124.8, 126.1, 129.6, 130.7, 132.0, 137.1, 138.1, 140.8, 156.5, 179.2.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 355.0933 ; trouvée : 355.0940.

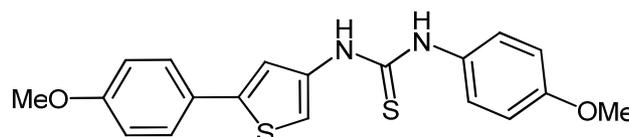
### 3. N-(4-méthoxyphényl)-N'-[5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl] thiourée 158

Ce composé est préparé à partir de **57**.

Aspect : solide beige

Rendement : 48%

Point de fusion : 176°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.97 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.30 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.39 (s, 1 H, CH), 7.52 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 9.55 (s, 1 H, NH), 9.78 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  54.8, 55.2, 111.1, 113.6, 114.5, 119.4, 126.0, 126.2, 132.0, 137.9, 140.8, 156.5, 158.9, 159.0, 179.2.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 375.0387 ; trouvée : 375.0392.

## Partie Expérimentale : synthèse des N-(4-méthoxyphényl) N'-thiényl thiourées

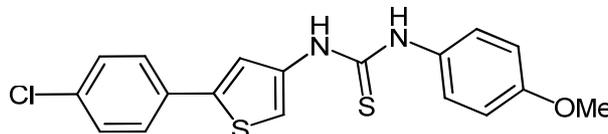
### 4. N-(4-méthoxyphényl)-N'-(5-(4-chlorophényl)-3-thiényl) thiourée 159

Ce composé est préparé à partir de **58**.

Aspect : solide beige

Rendement : 70%

Point de fusion : 167°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.30 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.46 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.56 (s, 1 H, CH), 7.60-7.63 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 9.58 (s, 1 H, NH), 9.78 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.1, 112.9, 113.6, 121.2, 126.1, 126.6, 129.1, 131.9, 132.1, 132.4, 138.3, 139.3, 156.6, 179.3.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 371.0882 ; trouvée : 371.0875.

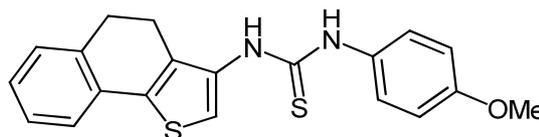
### 5. N-(4-méthoxyphényl)-N'-(5,6-dihydronaphto[1,2-*b*]-3-thiényl) thiourée 160

Ce composé est préparé à partir de **59**.

Aspect : solide brun

Rendement : 90%

Point de fusion : 136°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.70 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.88 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.87 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.15 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.22 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.29 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 9.29 (s, 1 H, NH), 9.60 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  22.0, 27.9, 55.2, 113.6, 121.9, 126.0, 126.1, 127.0, 127.1, 128.1, 130.9, 132.1, 133.6, 133.8, 134.3, 135.9, 156.5, 180.1.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 367.0933 ; trouvée : 367.0933.

## Partie Expérimentale : synthèse des N-(4-méthoxyphényl) N'-thiényl thiourées

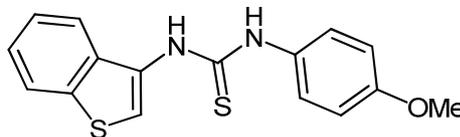
### 6. N-(4-méthoxyphényl)-N'-(benzo[b]-3-thiényl) thiourée 161

Ce composé est préparé à partir de **60**.

Aspect : solide brun

Rendement : 40%

Point de fusion : 136°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.35-7.44 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.81-8.03 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 9.77 (s, 1 H, NH), 9.80 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  60.4, 118.8, 119.8, 126.3, 128.3, 129.2, 129.9, 131.4, 136.3, 137.3, 139.9, 142.6, 161.8, 185.4.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{Na}]^+$  : 337.0440 ; trouvée : 337.0466.

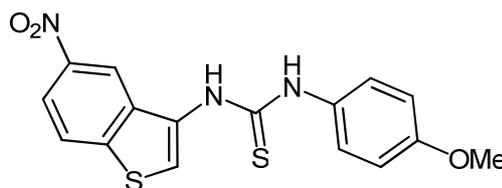
### 7. N-(4-méthoxyphényl)-N'-(5-nitrobenzo[b]-3-thiényl) thiourée 162

Ce composé est préparé à partir de **61**.

Aspect : solide brun

Rendement : 78%

Point de fusion : 197°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.92 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.38 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.18-8.30 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 8.72 (s, 1 H, CH), 9.88 (s, 1 H, NH), 9.96 (s, 1 H, NH).

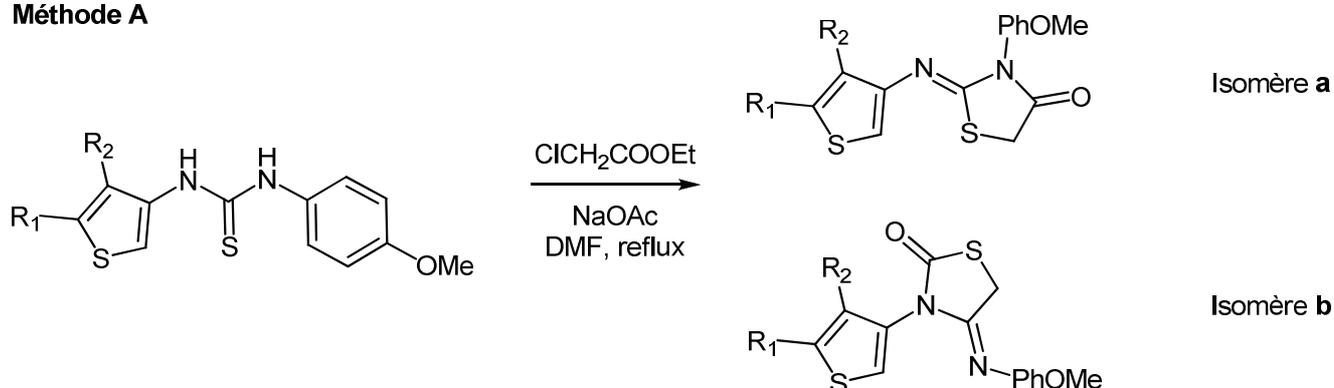
RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 113.7, 116.7, 118.6, 120.7, 124.5, 125.9, 131.8, 132.1, 134.6, 143.5, 144.6, 156.7, 180.1.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  : 382.0291 ; trouvée : 382.0299.

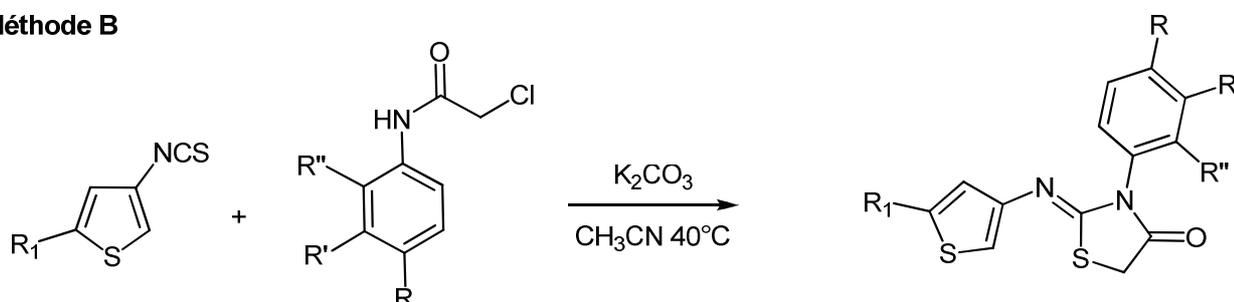
# Partie Expérimentale : synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

## XXIV. Synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

### Méthode A



### Méthode B



### Mode opératoire général

**Méthode A :** Dans un ballon de 50 mL sont placées 0.5 mmol (1 éq.) de thiourée et 2.5 mmol (5 éq.) d'acétate de sodium dans 6 mL de DMF anhydre. 1 mmol (2 éq.) de chloroacétate d'éthyle est alors ajoutée goutte à goutte puis le mélange est porté au reflux une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu est décomposé sur 25 mL d'eau glacée. Le mélange est extrait par AcOEt puis la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée. Les deux isomères formés sont alors séparés par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/AcOEt 7/3).

**Méthode B :** Dans un ballon de 50 mL sont placées 0.5 mmol (1 éq.) de chloroacétamide et 0.75 mmol (1.5 éq.) de carbonate de potassium dans 5 mL d'acétonitrile. 0.5 mmol (1 éq.) d'isothiocyanate est alors ajoutée par petites portions puis le mélange est agité à  $40^\circ\text{C}$  pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu est décomposé sur 25 mL d'eau glacée. Le mélange est extrait par AcOEt puis la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée. Le produit souhaité est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/AcOEt 3/1).

## Partie Expérimentale : synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

### 1. 3-(4-Méthoxyphényl)-2-[(5-phényl-3-thiényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one 163a

Ce composé est préparé à partir de **156**.

Aspect : solide orange

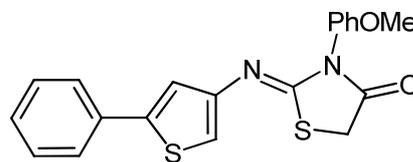
Rendement : 22%

Point de fusion : 123°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.74 (d, 1 H, CH,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.01-7.07 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.27-7.39 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 7.57 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=6.75\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  32.9, 55.4, 110.5, 114.7, 119.8, 121.9, 125.5, 127.7, 128.9, 128.9, 134.1, 143.8, 146.9, 155.8, 159.7, 171.6.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  : 403.0545 ; trouvée : 403.0558.

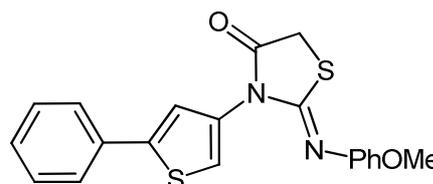


### 2. 3-(5-Phényl-3-thiényl)-2-[(4-méthoxyphényl)imino]-1,3-thiazolidinone 163b

Ce composé est préparé à partir de **156**.

Aspect : huile orange

Rendement : 32%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.79 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.87-6.91 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.29-7.40 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.46 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.59 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  32.5, 55.5, 114.5, 121.2, 121.4, 121.9, 125.8, 127.9, 128.9, 131.8, 133.8, 141.1, 143.5, 156.8, 167.8, 170.3.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  : 403.0545 ; trouvée : 403.0549.

## Partie Expérimentale : synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

### 3. 3-(4-Méthoxyphényl)-2-([5-(4-méthylphényl)-3-thiényl]imino)-1,3-thiazolidin-4-one 164a

Ce composé est préparé à partir de **157** (Méthode A) ou de **56** et **168** (Méthode B).

Aspect : solide beige

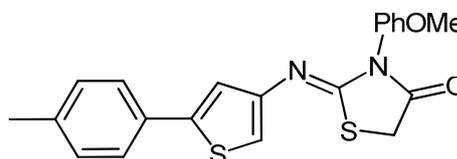
Rendement : 40% (A), 30% (B)

Point de fusion : 183°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.70 (s, 1 H, CH), 7.02-7.05 (m, 3 H, 3 × CH), 7.17 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=7.75Hz), 7.28 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=9Hz), 7.46 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=7.75Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 21.2, 32.9, 60.4, 109.9, 114.7, 119.4, 125.4, 127.3, 129.1, 129.5, 131.4, 137.6, 143.9, 146.8, 155.7, 159.7, 171.6.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> : 417.0702 ; trouvée : 417.0707.

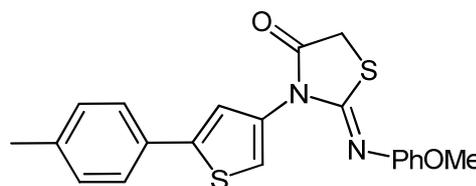


### 4. 3-[5-(4-Méthylphényl)-3-thiényl]-2-[(4-méthoxyphényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one 164b

Ce composé est préparé à partir de **157**.

Aspect : huile jaune

Rendement : 30%



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.70 (s, 1 H, CH), 7.02-7.05 (m, 3 H, 3 × CH), 7.17 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=7.75Hz), 7.28 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=9Hz), 7.46 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=7.75Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 21.2, 32.5, 55.4, 114.4, 120.7, 120.9, 121.9, 125.7, 129.6, 131.1, 131.7, 137.9, 141.1, 143.7, 153.9, 156.8, 170.9.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> : 417.0702 ; trouvée : 417.0706.

## Partie Expérimentale : synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

### 5. 3-(4-Méthoxyphényl)-2-{{5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl}imino}-1,3-thiazolidin-4-one 165a

Ce composé est préparé à partir de **158**.

Aspect : solide orange

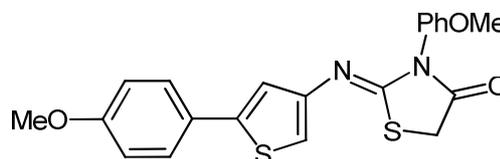
Rendement : 30%

Point de fusion : 142°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.67 (d, 1 H, CH, *J*=1.25Hz), 6.86-6.95 (m, 3 H, 3 × CH), 7.03 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=9Hz), 7.28 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=9Hz), 7.49 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=9Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 32.9, 55.4, 55.7, 109.5, 114.3, 114.8, 118.8, 121.9, 126.7, 127.2, 129.1, 143.7, 146.8, 155.6, 159.3, 159.7, 171.6.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> : 433.0651 ; trouvée : 433.0661.

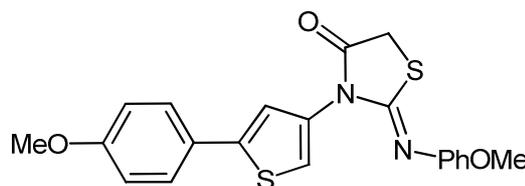


### 6. 3-{{5-(4-Méthoxyphényl)-3-thiényl}-2-[(4-méthoxyphényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one 165b

Ce composé est préparé à partir de **158**.

Aspect : huile orange

Rendement : 30%



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3.79 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.89-6.93 (m, 6 H, 6 × CH), 7.32 (d, 1 H, CH, *J*=1.5Hz), 7.40 (d, 1 H, CH, *J*=1.5Hz), 7.51 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=8.85Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 32.7, 55.3, 55.4, 114.3, 114.9, 120.2, 120.5, 121.9, 126.8, 127.2, 131.6, 141.1, 143.9, 153.9, 156.8, 159.5, 170.9.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> : 433.0651 ; trouvée : 433.0670.

## Partie Expérimentale : synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

### 7. 3-(4-Méthoxyphényl)-2-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 166a

Ce composé est préparé à partir de **159**.

Aspect : solide beige

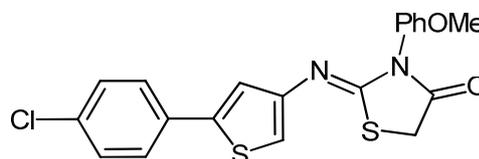
Rendement : 45%

Point de fusion : 155°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.74 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.75 (d, 1 H, CH,  $J=1.25\text{Hz}$ ), 7.01-7.05 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.28 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.32 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.48 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  32.9, 55.5, 110.8, 114.3, 120.3, 127.0, 127.3, 129.1, 129.5, 132.7, 133.5, 142.4, 147.0, 155.1, 159.8, 171.5.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  : 437.0156 ; trouvée : 437.0172.

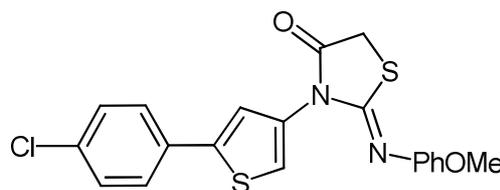


### 8. 3-[5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]-2-[(4-méthoxyphényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one 166b

Ce composé est préparé à partir de **159**.

Aspect : huile orange

Rendement : 25%



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.74 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.89-6.91 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.35 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.44 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.50 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.52 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  32.5, 55.4, 114.5, 121.6, 121.9, 127.1, 129.1, 131.9, 132.3, 133.8, 141.0, 142.1, 153.8, 156.8, 167.4, 170.8.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  : 437.0156 ; trouvée : 437.0173.

## Partie Expérimentale : synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

### 9. 3-(4-Méthoxyphényl)-2-[(5,6-dihydronaphto[1,2-b]-3-thiényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one 167a

Ce composé est préparé à partir de **160**.

Aspect : solide jaune

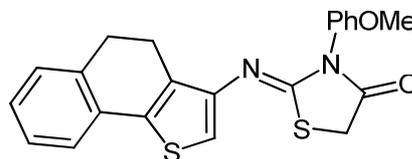
Rendement : 30%

Point de fusion : 92°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.58 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.90 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.66 (s, 1 H, CH), 7.04 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=9.25\text{Hz}$ ), 7.16-7.21 (m, 3 H,  $3 \times \text{CH}$ ), 7.30 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=9.25\text{Hz}$ ), 7.36 (m, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.9, 28.8, 32.9, 55.5, 108.0, 114.7, 122.5, 126.9, 126.9, 127.3, 128.0, 129.0, 131.6, 132.7, 134.9, 136.0, 144.7, 156.0, 159.7, 171.6.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  : 429.0702 ; trouvée : 429.0703.



### 10. 3-(5,6-Dihydronaphto[1,2-b]-3-thiényl)-2-[(4-méthoxyphényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one 167b

Ce composé est préparé à partir de **160**.

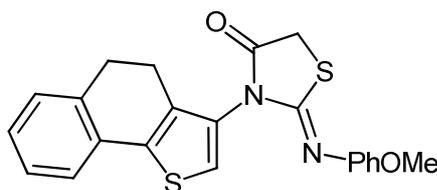
Aspect : huile jaune

Rendement : 10%

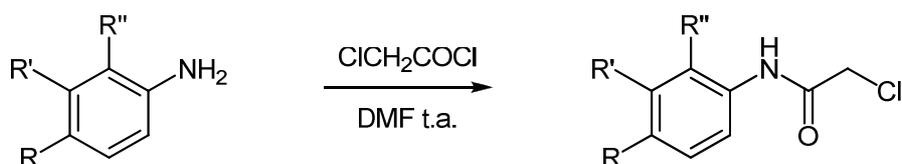
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.69 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.98 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.79 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.86 (s, 4 H,  $4 \times \text{CH}$ ), 7.16-7.22 (m, 3 H,  $3 \times \text{CH}$ ), 7.28 (s, 1 H, CH), 7.35-7.39 (m, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  22.7, 28.6, 32.7, 55.4, 114.3, 120.7, 121.9, 122.5, 126.9, 127.3, 128.0, 130.7, 131.1, 133.9, 134.6, 136.6, 141.0, 153.3, 156.8, 170.8.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  : 429.0702 ; trouvée : 429.0712.



## XXV. Synthèse des 2-chloro-N-aryl acétamides



### Mode opératoire général

Dans un ballon de 25 mL sont solubilisées 3 mmol (1 éq.) d'arylamine dans 5 mL de DMF fraîchement distillé. Le milieu réactionnel est placé sous agitation et 3,3 mmol (1.1 éq.) de chlorure de chloroacétyle sont ajoutées goutte à goutte. Le mélange est alors agité à température ambiante pendant 2h environ. Le milieu est alors décomposé sur un mélange eau-glace. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et à l'éther diéthylique et séché.

### 1. 2-Chloro-N-(4-méthoxyphényl) acétamide 168

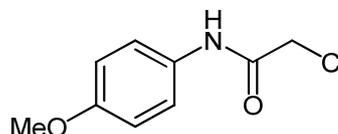
Ce composé est obtenu à partir de la p-anisidine.

Aspect : solide gris

Rendement : 85%

Point de fusion : 122°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.19 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.88 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.48 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 10.20 (s, 1 H, NH).



### 2. 2-Chloro-N-(4-chlorophényl) acétamide 169

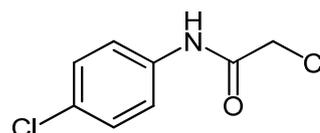
Ce composé est obtenu à partir de la p-chloroaniline.

Aspect : solide incolore

Rendement : 85%

Point de fusion : 168°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.36 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.25\text{Hz}$ ), 7.59 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.25\text{Hz}$ ), 10.43 (s, 1 H, NH).



## Partie Expérimentale : synthèse des 2-chloro-N-aryl acétamides

### 3. 2-Chloro-N-phényl acétamide 170

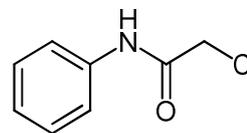
Ce composé est obtenu à partir de l'aniline.

Aspect : solide incolore

Rendement : 50%

Point de fusion : 137°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.07 (t, 1 H, CH,  $J=7.25\text{Hz}$ ), 7.32 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.25\text{Hz}$ ,  $J=7.25\text{Hz}$ ), 7.57 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.25\text{Hz}$ ), 10.28 (s, 1 H, NH).



### 4. 2-Chloro-N-(4-méthylphényl) acétamide 171

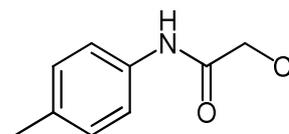
Ce composé est obtenu à partir de la p-toluidine.

Aspect : solide incolore

Rendement : 87%

Point de fusion : 164°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.23 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.21 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.12 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.25\text{Hz}$ ), 7.45 (d, 2 H, 2 CH,  $J=7.25\text{Hz}$ ), 10.20 (s, 1 H, NH).



### 5. 2-Chloro-N-(4-diméthylaminophényl) acétamide 172

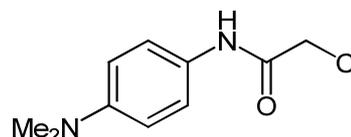
Ce composé est obtenu à partir de la N,N-diméthyl-p-phénylènediamine.

Aspect : solide violet

Rendement : 71%

Point de fusion : 147°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.84 (s, 6 H, 2  $\times$  CH<sub>3</sub>), 4.18 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.68 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.39 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 9.99 (s, 1 H, NH).



## Partie Expérimentale : synthèse des 2-chloro-N-aryl acétamides

### 6. 2-Chloro-N-(3,4-diméthoxyphényl) acétamide 173

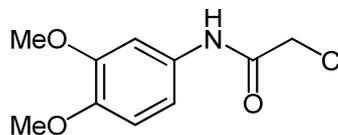
Ce composé est obtenu à partir de la 3,4-diméthoxyaniline.

Aspect : solide violet

Rendement : 65%

Point de fusion : 138°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.70 (s, 6 H, 2  $\times$  CH $_3$ ), 4.20 (s, 2 H, CH $_2$ ), 6.89 (D, 1 H, CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.09 (Dd, 1 H, CH,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J=1.75\text{Hz}$ ), 7.25 (d, 1 H, CH,  $J=1.75\text{Hz}$ ), 10.15 (s, 1 H, NH).



### 7. 2-Chloro-N-(1-naphtyl) acétamide 174

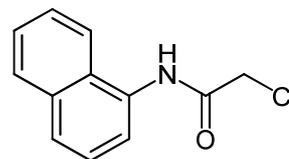
Ce composé est obtenu à partir de la 1-naphtylamine.

Aspect : solide incolore

Rendement : 91%

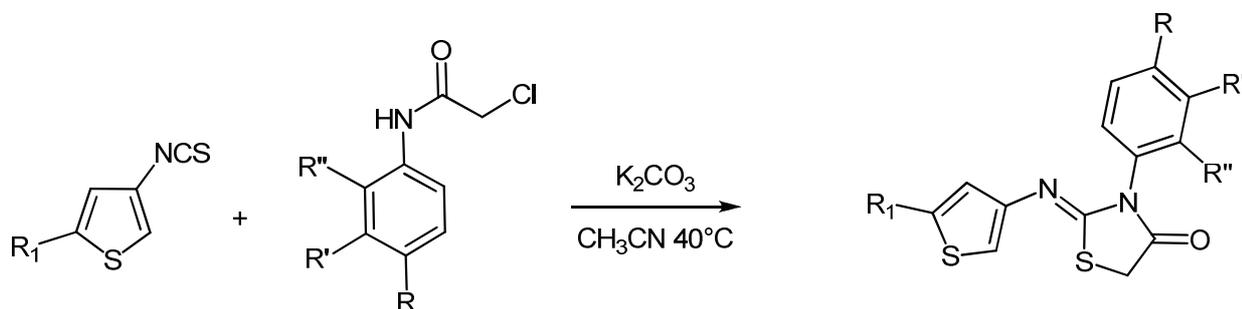
Point de fusion : 166°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.44 (s, 2 H, CH $_2$ ), 7.48-7.60 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.67 (d, 1 H, CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.80 (d, 1 H, CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.93-7.97 (m, 1 H, CH), 8.03-8.07 (m, 1 H, CH), 10.29 (s, 1 H, NH).



# Partie Expérimentale : synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

## XXVI. Synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées



### Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 mL sont placées 0.5 mmol (1 éq.) de chloroacétamide et 0.75 mmol (1.5 éq.) de carbonate de potassium dans 5 mL d'acétonitrile. 0.5 mmol (1 éq.) d'isothiocyanate est alors ajoutée par petites portions puis le mélange est agité à 40°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu est décomposé sur 25 mL d'eau glacée. Le mélange est extrait par AcOEt puis la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le produit souhaité est purifié par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/AcOEt 3/1).

### 1. 3-(4-Chlorophényl)-2-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 175

Ce composé est préparé à partir de **65** et **169**.

Aspect : solide beige

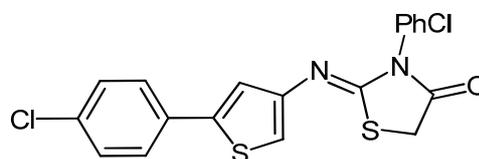
Rendement : 71%

Point de fusion : 80°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 4.03 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.75 (d, 1 H, CH, J=1.5Hz), 7.01 (d, 1 H, CH, J=1.5Hz), 7.29-7.34 (m, 4 H, 4 × CH), 7.45-7.50 (m, 4 H, 4 × CH).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 32.9, 110.9, 120.1, 126.7, 129.1, 129.4, 129.6, 132.6, 133.0, 133.6, 134.9, 142.7, 146.6, 155.2, 171.0.

HRMS (ESI) : m/z calculée pour [C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 418.9841 ; trouvée : 418.9835.



## Partie Expérimentale : synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

### 2. 3-Phényl-2-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 176

Ce composé est préparé à partir de **65** et **170**.

Aspect : solide rose

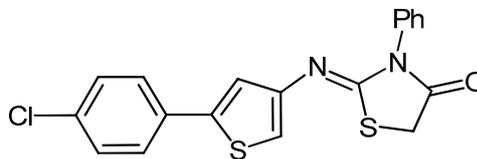
Rendement : 83%

Point de fusion : 152°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 4.05 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.75 (d, 1 H, CH, *J*=1.5Hz), 7.01 (d, 1 H, CH, *J*=1.5Hz), 7.31-7.38 (m, 4 H, 4 × CH), 7.46-7.52 (m, 5 H, 5 × CH).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 41.3, 110.8, 120.3, 119.8, 126.7, 127.9, 129.0, 129.4, 132.7, 133.5, 134.7, 142.5, 146.4, 155.1, 171.3.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 385.0231 ; trouvée : 385.0234.



### 3. 3-(4-Méthylphényl)-2-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 177

Ce composé est préparé à partir de **65** et **171**.

Aspect : solide brun

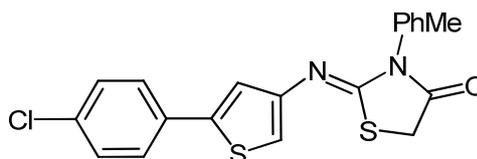
Rendement : 90%

Point de fusion : 107°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 2.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.67 (d, 1 H, CH, *J*=1.5Hz), 6.91 (d, 1 H, CH, *J*=1.5Hz), 7.16 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=9Hz), 7.18-7.21 (m, 4 H, 4 × CH), 7.39 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=9Hz).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 21.3, 32.9, 110.8, 120.3, 126.7, 127.7, 129.2, 130.1, 132.0, 132.7, 133.5, 139.2, 142.4, 147.0, 155.8, 171.4.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 399.0387 ; trouvée : 399.0383.



## Partie Expérimentale : synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

### 4. 3-(4-Diméthylaminophényl)-2-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]imino-1,3-thiazolidin-4-one 178

Ce composé est préparé à partir de **65** et **172**.

Aspect : solide brun

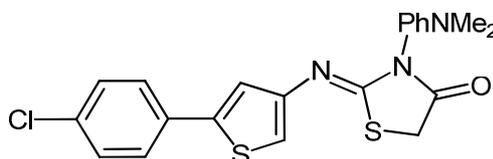
Rendement : 84%

Point de fusion : 123°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.01 (s, 6 H, 2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 4.01 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.73 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 6.79 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.03 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.18 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.33 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.48 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  32.8, 40.5, 110.7, 112.6, 120.4, 126.6, 128.4, 129.0, 132.8, 133.4, 142.3, 147.3, 149.5, 150.5, 156.4, 171.8.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 428.0653 ; trouvée : 428.0655.



### 5. 3-(3,4-Diméthoxyphényl)-2-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]imino-1,3-thiazolidin-4-one 179

Ce composé est préparé à partir de **65** et **173**.

Aspect : solide beige

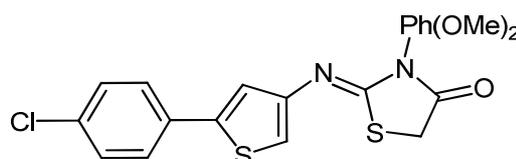
Rendement : 59%

Point de fusion : 181°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.90 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.75 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 6.83 (d, 1 H, CH,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.92 (Dd, 1 H, CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.95 (d, 1 H, CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.01 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.32 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.47 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  32.9, 56.0, 110.9, 111.2, 111.3, 120.3, 120.4, 126.7, 127.3, 129.0, 132.7, 133.5, 142.5, 147.0, 150.0, 155.9, 171.5.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 445.0442 ; trouvée : 445.0427.



## Partie Expérimentale : synthèse des thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones N-substituées

---

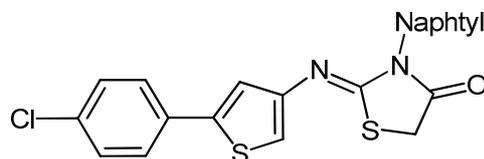
### 6. 3-(1-Naphtyl)-2-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 180

Ce composé est préparé à partir de **65** et **174**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 92%

Point de fusion : 98°C



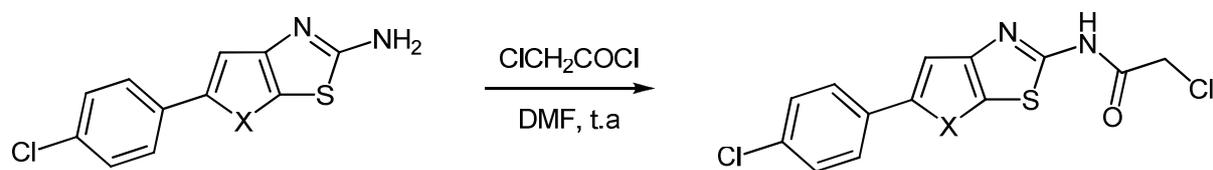
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.10 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.65 (d, 1 H, CH,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.22 (d, 1 H, CH,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.22 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.36 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.40–7.58 (m, 4 H,  $4 \times \text{CH}$ ), 7.85–7.93 (m, 3 H,  $3 \times \text{CH}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  33.2, 110.8, 120.3, 121.9, 125.6, 126.6, 126.7, 126.9, 127.3, 128.8, 129.0, 129.5, 130.2, 131.5, 132.6, 133.4, 134.6, 142.4, 146.9, 155.3, 171.4.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 435.0387 ; trouvée : 435.0376.

## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-chloro-N-thiéno/sélénothiazolyl acétamides

### XXVII. Synthèse des 2-chloro-N-thiéno/sélénothiazolyl acétamide



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 mL sont solubilisées 10 mmol (1 éq.) de thiéno/sélénothiazol-2-amine dans 10 mL de DMF anhydre. 11 mmol (1,1 éq.) de chlorure de chloroacétyle sont alors ajoutées goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant environ 2h. Le milieu réactionnel est alors versé sur 50 mL d'eau glacée puis le précipité formé est filtré sur Büchner, lavé à l'eau et séché.

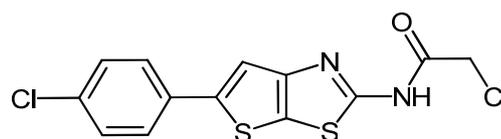
#### 1. 2-Chloro-N-[5-(4-chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl] acétamide 181

Ce composé est préparé à partir de 77.

Aspect : solide beige

Rendement : 88%

Point de fusion : 215°C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 4.44 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.48 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=8.5Hz), 7.72 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=8.5Hz), 7.84 (s, 1 H, CH), 12.71 (s, 1 H, NH).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 42.2, 115.2, 125.4, 126.7, 129.1, 132.3, 132.9, 144.2, 154.7, 160.0, 165.4.

## Partie Expérimentale : Synthèse des 2-chloro-N-thiéno/sélénolothiazolyl acétamides

---

### 2. 2-Chloro-N-[5-(4-chlorophényl)sélénolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl] acétamide 182

Ce composé est préparé à partir de **82**.

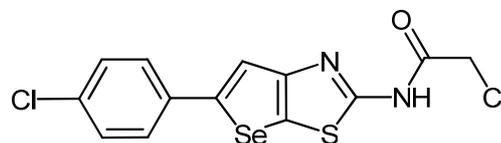
Aspect : solide beige

Rendement : 92%

Point de fusion : 244°C

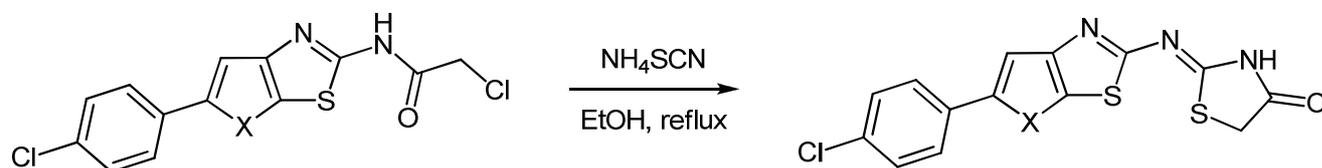
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.42 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.45 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.68 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.99 (s, 1 H, CH), 12.66 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  42.2, 117.9, 125.0, 127.0, 129.0, 132.2, 134.8, 148.5, 155.9, 160.3, 165.2.



# Partie Expérimentale : Synthèse des thiéno/sélénolothiazolyimino-1,3-thiazolidin-4-ones

## XXVIII. Synthèse des 2-thiéno/sélénolothiazolyimino-1,3-thiazolidin-4-ones



### Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 mL sont solubilisées 5 mmol (1 éq.) d'acétamide et 10 mmol de thiocyanate d'ammonium (2 éq.) dans 20 mL d'éthanol. Le mélange est alors porté au reflux pendant 3h environ puis laissé à température ambiante une nuit. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et à l'éther de pétrole et enfin séché.

### 1. 2-[5-(4-Chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 183

Ce composé est préparé à partir de **181**.

Aspect : solide beige

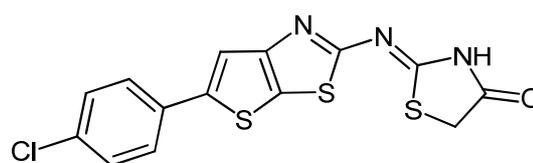
Rendement : 92%

Point de fusion : 279°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.04 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.48 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.74 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.91 (s, 1 H, CH), 12.17 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  35.2, 115.6, 126.2, 126.7, 129.1, 132.4, 132.8, 143.8, 156.5, 163.7, 171.8, 174.0.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{OS}_3 + \text{H}]^+$  : 365.9591 ; trouvée : 365.9595.



## Partie Expérimentale : Synthèse des thiéno/sélénolothiazolyimino-1,3-thiazolidin-4-ones

### 2. 2-[5-(4-Chlorophényl)sélénolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 184

Ce composé préparé à partir de **182**.

Aspect : solide beige

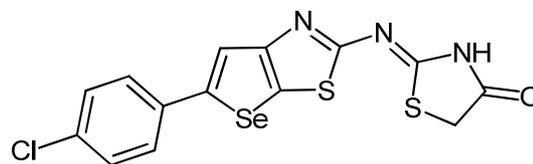
Rendement : 85%

Point de fusion : 298°C

RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.03 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.45 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.70 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.05 (s, 1 H, CH), 12.12 (s, 1 H, NH).

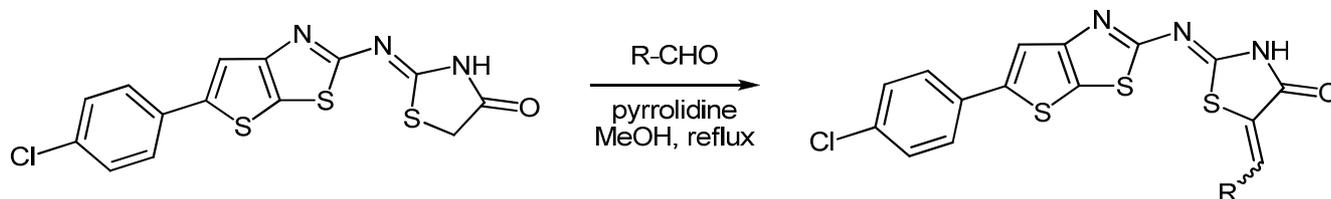
RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  35.1, 118.2, 125.9, 127.0, 129.1, 132.3, 134.7, 148.3, 157.7, 162.8, 171.8, 174.0.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{OS}_2\text{Se} + \text{H}]^+$  : 413.9032 ; trouvée : 413.9039.



## Partie Expérimentale : Substitution de la thiénothiazolylimino-1,3-thiazolidin-4-one **183** en position 5

### XXIX. Substitution de la 2-[5-(4-chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one en position 5



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 25 mL sont solubilisés 0,5 mmol (1 éq.) de thiazolidinone **183** et 0,5 mmol (1 éq.) de pyrrolidine dans 20 mL de méthanol. Le mélange est placé sous agitation puis 0,5 mmol (1 éq.) d'aldéhyde est ajouté. Le milieu est alors porté au reflux une nuit. Après retour à température ambiante, le précipité formé est filtré, lavé au méthanol et à l'éther diéthylique et enfin séché.

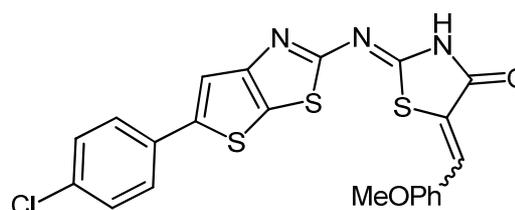
#### 1. 2-[5-(4-Chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl]imino}-5-(4-méthoxybenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **185**

Ce composé est préparé à partir de **183** et de p-anisaldéhyde.

Aspect : solide orange

Rendement : 79%

Point de fusion : 238°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.04-7.07 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.40-7.53 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 7.68-7.72 (m, 3 H, 3  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> : 484.0009 ; trouvée : 484.0004.

## Partie Expérimentale : Substitution de la thiénothiazolylimino-1,3-thiazolidin-4-one **183** en position 5

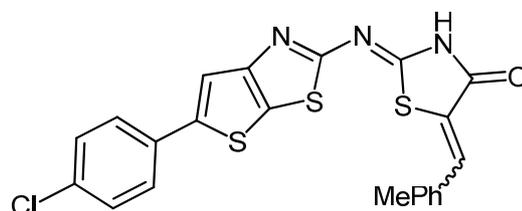
### 2. 2-{[5-(4-Chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl]imino}-5-(4-méthylbenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **186**

Ce composé est préparé à partir de **183** et de p-toluidine.

Aspect : solide orange

Rendement : 78%

Point de fusion : 220°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.28-7.30 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.41-7.49 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 7.69-7.72 (m, 3 H, 3  $\times$  CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{OS}_3 + \text{H}]^+$  : 468.0060 ; trouvée : 468.0059.

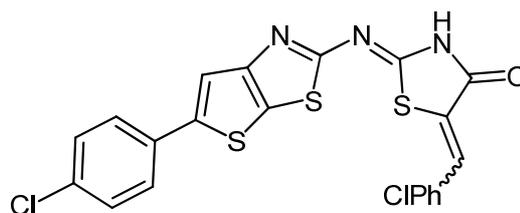
### 3. 2-{[5-(Chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl]imino}-5-(4-chlorobenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **187**

Ce composé est préparé à partir de **183** et de p-chlorobenzaldéhyde.

Aspect : solide brun

Rendement : 83%

Point de fusion : 224°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.24 (s, 1 H, CH), 7.27 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.35 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.41 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.52 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.57 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}_3 + \text{H}]^+$  : 487.9514 ; trouvée : 487.9506.

## Partie Expérimentale : Substitution de la thiénothiazolylimino-1,3-thiazolidin-4-one **183** en position 5

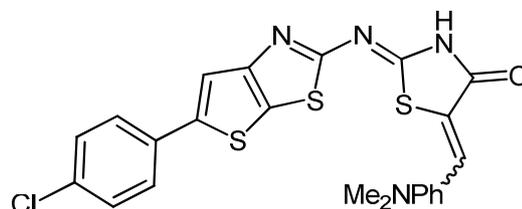
### 4. 2-[5-(4-Chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl]imino}-5-(4-diméthylaminobenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **188**

Ce composé est préparé à partir de **183** et de p-diméthylaminobenzaldéhyde.

Aspect : solide brun

Rendement : 50%

Point de fusion : 264°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.97 (s, 6 H, 2  $\times$  CH $_3$ ), 6.80 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J= 8.75\text{Hz}$ ), 7.35-7.47 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 7.70 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.73 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{23}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{OS}_3 + \text{H}]^+$  : 497.0326 ; trouvée : 497.0350.

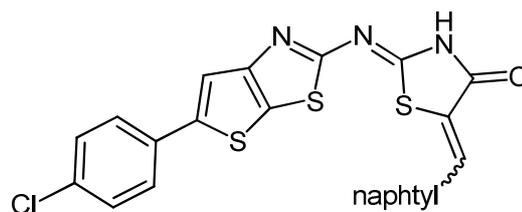
### 5. 2-[5-(4-Chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl]imino}-5-(2-naphtylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **189**

Ce composé est préparé à partir de **183** et de 2-naphtaldéhyde.

Aspect : solide orange

Rendement : 88%

Point de fusion : 256°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.47 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J= 8.5\text{Hz}$ ), 7.53-7.57 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.60 (s, 1 H, CH), 7.69-7.76 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.90-7.94 (m, 1 H, CH), 7.98-8.01 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 8.10 (s, 1 H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{OS}_3 + \text{H}]^+$  : 504.0060 ; trouvée : 504.0061.

## Partie Expérimentale : Substitution de la thiénothiazolylimino-1,3-thiazolidin-4-one **183** en position 5

---

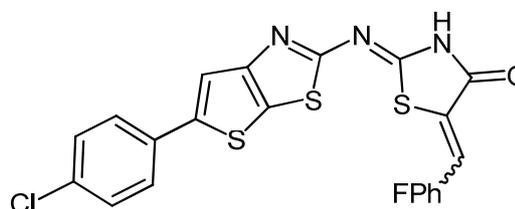
### 6. 2-{[5-(4-Chlorophényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-yl]imino}-5-(4-fluorobenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **190**

Ce composé préparé à partir de **183** et de p-fluorobenzaldéhyde.

Aspect : solide orange

Rendement : 82%

Point de fusion : 231°C



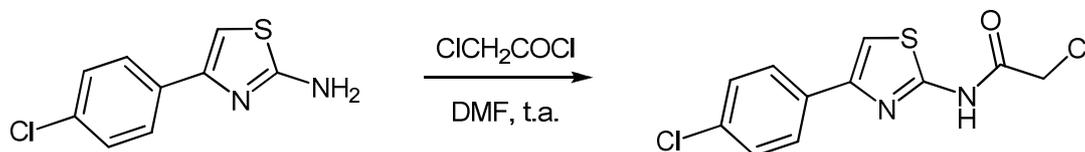
RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7.29-7.36 (m, 2 H, 2 × CH), 7.43-7.47 (m, 3 H, 3 × CH), 7.60-7.65 (m, 2 H, 2 × CH), 7.69 (s, 1 H, CH), 7.72-7.75 (m, 2 H, 2 × CH).

RMN <sup>13</sup>C : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>21</sub>H<sub>11</sub>ClFN<sub>3</sub>OS<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> : 471.9810 ; trouvée : 471.9808.

## Partie Expérimentale : Synthèse du 2-chloro-N-[4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl] acétamide

### XXX. Synthèse du 2-chloro-[4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl] acétamide 191



#### Mode opératoire

Dans un ballon de 50 mL sont solubilisées 5 mmol (1 éq.) de thiazol-2-amine **84** dans 10 mL de DMF anhydre. 5,5 mmol (1,1 éq.) de chlorure de chloroacétyle sont alors ajoutées goutte à goutte puis le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant environ 2h. Le milieu réactionnel est alors versé sur 50 mL d'eau glacée puis le précipité formé est filtré sur Büchner, lavé à l'eau et séché.

Aspect : solide beige

Rendement : 97%

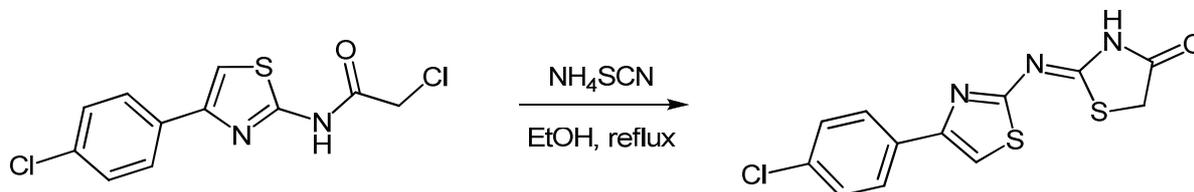
Point de fusion : 168°C

RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 4.40 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.48 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=8.5Hz), 7.74 (s, 1 H, CH), 7.90 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=8.5Hz), 12.65 (s, 1 H, NH).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 42.2, 109.3, 127.4, 128.8, 132.3, 132.9, 147.8, 157.6, 165.2.

## Partie Expérimentale : Synthèse de la 2-[[4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one

### XXXI. Synthèse de la 2-[[4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one 192



#### Mode opératoire

Dans un ballon de 100 mL sont solubilisées 5 mmol (1 éq.) d'acétamide **191** et 10 mmol de thiocyanate d'ammonium (2 éq.) dans 20 mL d'éthanol. Le mélange est alors porté au reflux pendant 3h environ puis laissé à température ambiante une nuit. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et à l'éther de pétrole et enfin séché.

Aspect : solide rose pale

Rendement : 68%

Point de fusion : > 300°C

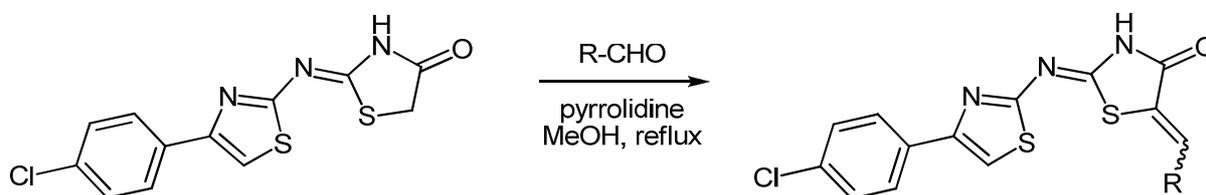
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.03 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.50 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.89 (s, 1 H, CH), 7.96 (d, 2 H,  $2 \times \text{CH}$ ,  $J=8\text{Hz}$ ), 12.14 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  34.9, 111.2, 127.3, 128.8, 132.4, 132.8, 149.6, 163.6, 169.2, 174.1.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 309.9870 ; trouvée : 309.9876.

## Partie Expérimentale : Fonctionnalisation de la thiazolylimino-1,3-thiazolidin-4-one **192** en position 5

### XXXII. Fonctionnalisation de la 2-[4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl]imino-1,3-thiazolidin-4-one en position 5



#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 25 mL sont solubilisés 0,5 mmol (1 éq.) de thiazolidinone **192** et 0,5 mmol (1 éq.) de pyrrolidine dans 20 mL de méthanol. Le mélange est placé sous agitation puis 0,5 mmol (1 éq.) d'aldéhyde est ajouté. Le milieu est alors porté au reflux une nuit. Après retour à température ambiante, le précipité formé est filtré, lavé au méthanol et à l'éther diéthylique et enfin séché.

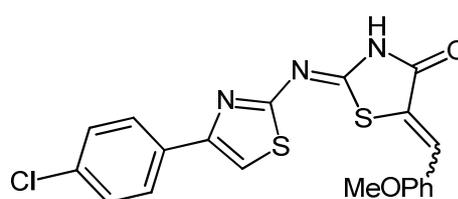
#### 1. 2-[4-(4-Chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl]imino-5-(4-méthoxybenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **193**

Ce composé est préparé à partir de **192** et de p-anisaldéhyde.

Aspect : solide jaune

Rendement : 79%

Point de fusion : > 300°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.20 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J$ = 8.5Hz), 7.59-7.71 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 7.97 (s, 1 H, CH), 8.01 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J$ =8.5Hz), 12.74 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 428.0289 ; trouvée : 428.0290.

## Partie Expérimentale : Substitution de la thiazolylimino-1,3-thiazolidin-4-one **192** en position 5

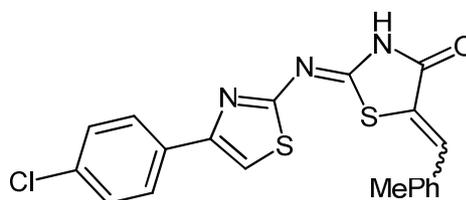
### 2. 2-[4-(4-Chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl]imino}-5-(4-méthylbenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **194**

Ce composé est préparé à partir de **192** et de p-toluidine.

Aspect : solide jaune

Rendement : 68%

Point de fusion : > 300°C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 2.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.40 (d, 2 H, 2 × CH, *J*= 8.25Hz), 7.53-7.58 (m, 4 H, 4 × CH), 7.66 (s, 1 H, CH), 7.93 (s, 1 H, CH), 7.97 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=8.25Hz), 12.68 (s, 1 H, NH).

RMN <sup>13</sup>C : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 412.0340 ; trouvée : 412.0348.

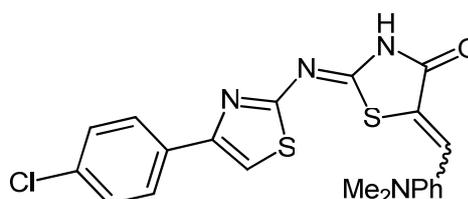
### 3. 2-[4-(4-Chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl]imino}-5-(4-diméthylaminobenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **195**

Ce composé est préparé à partir de **192** et de p-diméthylaminobenzaldéhyde.

Aspect : solide orange

Rendement : 86%

Point de fusion : > 300°C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 3.05 (s, 6 H, 2 × CH<sub>3</sub>), 6.89 (d, 2 H, 2 × CH, *J*= 8.75Hz), 7.51-7.62 (m, 5 H, 5 × CH), 8.01 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=8.75Hz), 7.93 (s, 1 H, CH), 12.51 (s, 1 H, NH).

RMN <sup>13</sup>C : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>21</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 441.0605 ; trouvée : 441.0615.

## Partie Expérimentale : Substitution de la thiazolylimino-1,3-thiazolidin-4-one **192** en position 5

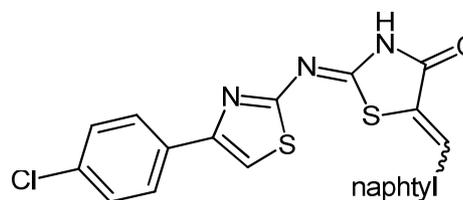
### 4. 2-{[4-(4-Chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl]imino}-5-(2-naphtylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **196**

Ce composé est préparé à partir de **192** et de 2-naphtaldéhyde.

Aspect : solide jaunee

Rendement : 85%

Point de fusion : > 300°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.53-7.65 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.79 (d, 1 H, CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.88 (s, 1 H, CH), 7.98-8.05 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 8.14 (d, 1 H, CH,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.29 (s, 1 H, CH), 12.79 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 440.0340 ; trouvée : 440.0346.

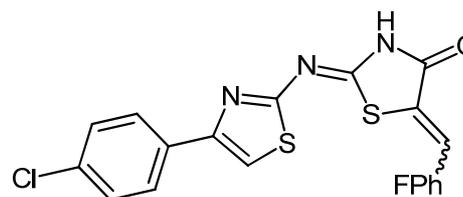
### 5. 2-{[4-(4-Chlorophényl)-1,3-thiazol-2-yl]imino}-5-(4-fluorobenzylidène)-1,3-thiazolidin-4-one **197**

Ce composé est préparé à partir de **192** et de p-fluorobenzaldéhyde.

Aspect : solide jaune

Rendement : 82%

Point de fusion : > 300°C



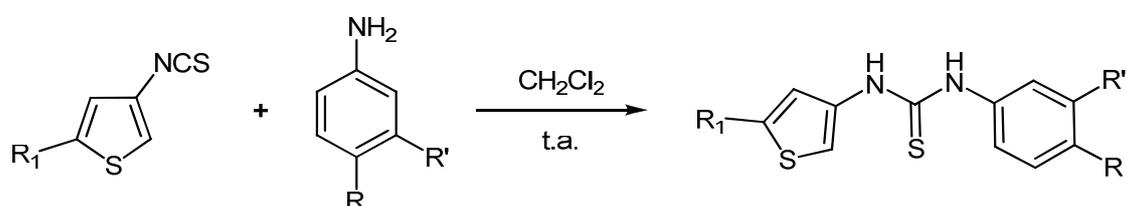
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.46-7.53 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.60 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.73-7.79 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.96 (s, 1 H, CH), 7.98 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 12.79 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 416.0089 ; trouvée : 416.0096.

# Partie Expérimentale : Synthèse d'une série de thiourées complémentaires

## XXXIII. Synthèse d'une série de thiourées complémentaires



### Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 mL sont placées 5 mmol (1 éq.) d'isothiocyanate dans 15 mL de dichlorométhane sec. 5 mmol (1 éq.) d'amine sont alors ajoutées et le mélange est placé sous agitation à température ambiante pour la nuit. 15 mL d'éther de pétrole sont alors ajoutés puis le précipité ainsi formé est filtré, lavé à l'eau et à l'éther de pétrole et enfin séché.

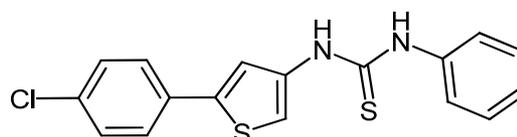
### 1. N-Phényl-N'-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]thiourée 198

Ce composé est obtenu à partir de **58** et d'aniline.

Aspect : solide beige

Rendement : 40%

Point de fusion : 170°C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7.11 (t, 1 H, CH, *J*=7Hz), 7.33 (dd, 2 H, 2 × CH, *J*=7Hz, *J*=7Hz), 7.45-7.51 (m, 4 H, 4 × CH), 7.58-7.64 (m, 3 H, 3 × CH), 7.70 (s, 1 H, CH), 10.08 (s, 1 H, NH), 10.31 (s, 1 H, NH).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 112.8, 121.1, 123.7, 124.4, 126.7, 128.4, 129.1, 132.1, 132.4, 138.3, 139.4, 163.9, 178.9.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour [C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 345.0281 ; trouvée : 345.0268.

## Partie Expérimentale : Synthèse d'une série de thiourées complémentaires

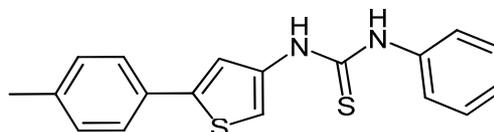
### 2. N-Phényl-N'-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl]thiourée 199

Ce composé est obtenu à partir de **56** et d'aniline.

Aspect : solide beige

Rendement : 40%

Point de fusion : 163°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.11 (t, 1 H, CH,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.22 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7\text{Hz}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.30-7.33 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.43-7.53 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 7.66 (s, 1 H, CH), 10.15 (s, 1 H, NH), 10.40 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 111.5, 119.9, 123.6, 124.9, 128.3, 129.7, 130.8, 137.2, 138.1, 139.5, 140.9, 163.2, 178.8.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 325.0828 ; trouvée : 325.0837.

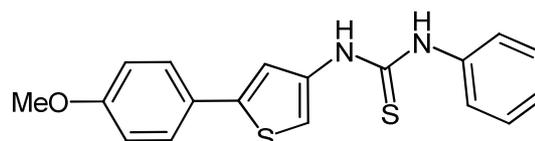
### 3. N-Phényl-N'-[5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl]thiourée 200

Ce composé est obtenu à partir de **57** et d'aniline.

Aspect : solide beige

Rendement : 93%

Point de fusion : 133°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.98 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.11 (t, 1 H, CH,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.33 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7\text{Hz}$ ,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.40 (s, 1 H, CH), 7.47-7.54 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.59 (s, 1 H, CH), 9.92 (s, 1 H, NH), 10.15 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 111.1, 114.5, 119.3, 123.6, 124.4, 126.4, 128.4, 137.9, 139.4, 140.8, 159.0, 161.9, 178.8.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 341.0777 ; trouvée : 341.0779.

## Partie Expérimentale : Synthèse d'une série de thiourées complémentaires

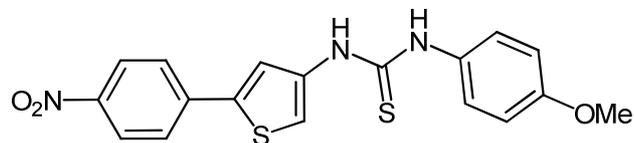
### 4. N-(4-Méthoxyphényl)-N'-[5-(4-nitrophényl)-3-thiényl]thiourée 201

Ce composé est obtenu à partir de l'isothiocyanate correspondant et de p-anisidine.

Aspect : solide brun

Rendement : 36%

Point de fusion : 151°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.81-6.98 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.28-7.33 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.80-7.98 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 8.23-8.33 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 9.71 (s, 1 H, NH), 9.91 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 113.6, 113.7, 124.5, 125.6, 126.0, 126.1, 131.9, 138.0, 138.9, 139.8, 146.2, 156.7, 179.4.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 386.0628 ; trouvée : 386.0597.

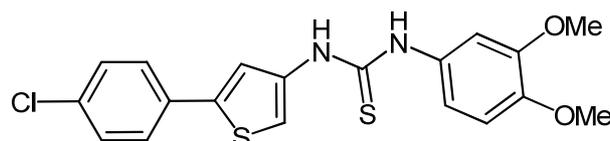
### 5. N-(3,4-Diméthoxyphényl)-N'-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]thiourée 202

Ce composé est obtenu à partir de **58** et de 3,4-diméthoxyaniline.

Aspect : solide orangé

Rendement : 50%

Point de fusion : 186°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.87-6.92 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.08 (s, 1 H, CH), 7.46 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.25\text{Hz}$ ), 7.56-7.64 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 9.63 (s, 1 H, NH), 9.76 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.5, 55.7, 109.4, 111.6, 113.1, 116.6, 121.4, 126.6, 129.1, 132.0, 132.1, 132.4, 138.3, 139.2, 146.3, 148.4, 179.0.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 405.0493 ; trouvée : 405.0495.

## Partie Expérimentale : Synthèse d'une série de thiourées complémentaires

---

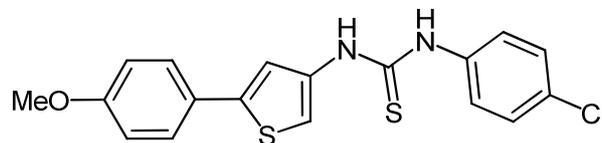
### 6. N-(4-Chlorophényl)-N'-[5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl]thiourée 203

Ce composé est obtenu à partir de **57** et de 4-chloroaniline.

Aspect : solide jaune

Rendement : 38%

Point de fusion : 156°C



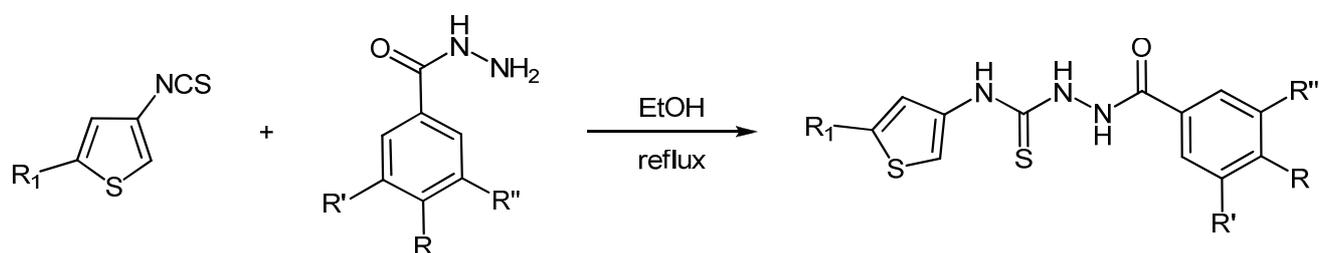
RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.97-6.99 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.35-7.39 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.50-7.60 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 10.06 (s, 1 H, NH), 10.18 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.2, 110.9, 114.5, 119.2, 125.2, 126.2, 126.4, 128.1, 137.9, 138.5, 140.8, 159.0, 164.2, 178.8.

HRMS (ESI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 375.0231 ; trouvée : 375.0219.

# Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

## XXXIV. Synthèse des thiényl-thiosemicarbazides



### Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 mL sont placées 1 mmol d'isothiocyanate (1 éq.) et 1 mmol d'hydrazide (1 éq.) dans 20 mL d'éthanol absolu. Le mélange est porté au reflux pendant 3h puis ramené à température ambiante et refroidi dans un bain de glace. Le produit qui précipite est filtré, lavé à l'eau et séché à température ambiante.

Les résultats HRMS ont montré une perte de H<sub>2</sub>S au cours de l'analyse, ce qui explique les valeurs de masses présentées ci-après (M -33).

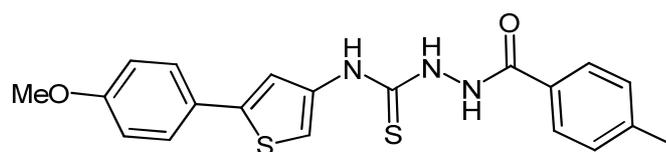
### 1. 1-(4-Méthylbenzoyl)-4-[5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl]thiosemicarbazide 204

Ce composé est obtenu à partir de **57** et du 4-méthylphénylhydrazide.

Aspect : solide beige

Rendement : 83%

Point de fusion : 209°C



RMN <sup>1</sup>H : (250MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 2.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.96 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=7.5Hz), 7.31 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=7.5Hz), 7.48-7.51 (m, 3 H, 3 × CH), 7.62 (s, 1 H, CH), 7.86 (d, 2 H, 2 × CH, *J*=7.5Hz), 9.70 (s, 1 H, NH), 9.92 (s, 1 H, NH), 10.45 (s, 1 H, NH).

RMN <sup>13</sup>C : (62,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 20.9, 55.2, 114.5, 114.6, 126.3, 127.9, 128.7, 129.7, 129.9, 132.3, 137.8, 141.9, 149.6, 158.9, 165.9, 166.1.

HRMS (APCI) : *m/z* calculée pour [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> : 364.1114 ; trouvée : 364.1105.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

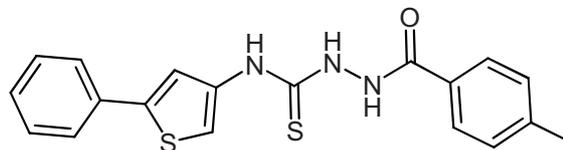
### 2. 1-(4-Méthylphényl)-4-(5-phényl-3-thiényl)thiosemicarbazide 205

Ce composé est obtenu à partir de **55** et du 4-méthylphénylhydrazide.

Aspect : solide jaune

Rendement : 76%

Point de fusion : 214°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.26-7.33 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.41 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.58 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.63 (s, 1 H, CH), 7.70 (s, 1 H, CH), 7.86 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 9.72 (s, 1 H, NH), 9.92 (s, 1 H, NH), 10.46 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.0, 97.6, 113.5, 121.3, 124.9, 127.7, 127.9, 128.7, 129.2, 129.6, 133.5, 137.9, 140.1, 141.9, 165.9.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS} + \text{H}]^+$  : 334.1009 ; trouvée : 334.0995.

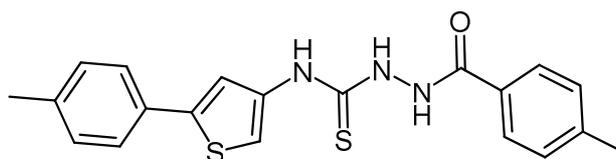
### 3. 1-(4-Méthylphényl)-4-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl]thiosemicarbazide 206

Ce composé est obtenu à partir de **56** et du 4-méthylphénylhydrazide.

Aspect : solide beige

Rendement : 92%

Point de fusion : 211°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.21 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.46 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.56 (s, 1 H, CH), 7.66 (s, 1 H, CH), 7.85 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.70 (s, 1 H, NH), 9.89 (s, 1 H, NH), 10.44 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 21.0, 113.1, 120.9, 124.8, 125.6, 127.4, 127.9, 128.7, 129.7, 130.8, 137.1, 137.8, 140.4, 141.9, 166.0.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS} + \text{H}]^+$  : 348.1165 ; trouvée : 348.1168.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

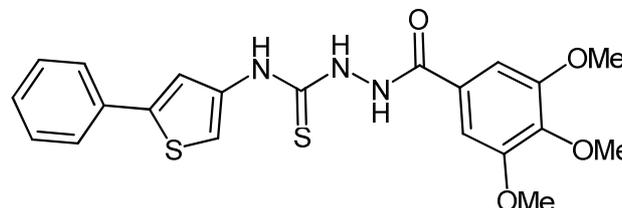
### 4. 1-(3,4,5-Triméthoxybenzoyl)-4-(5-phényl-3-thiényl)thiosemicarbazide 207

Ce composé est obtenu à partir de **55** et du 3,4,5-triméthoxyphénylhydrazide.

Aspect : solide jaune

Rendement : 75%

Point de fusion : 203°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 6 H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 7.26-7.34 (m, 3 H, 3 × CH), 7.41 (dd, 2 H, 2 × CH,  $J=7.75\text{Hz}$ ,  $J=7.75\text{Hz}$ ), 7.56 (s, 1 H, CH), 7.61 (d, 2 H, 2 × CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.71 (s, 1 H, CH), 9.76 (s, 1 H, NH), 9.92 (s, 1 H, NH), 10.49 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  : 56.0, 60.1, 105.4, 115.9, 121.5, 123.1, 124.9, 127.5, 127.7, 129.2, 133.5, 137.8, 140.5, 152.5, 160.3, 165.4.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$  : 410.1169 ; trouvée : 410.1156.

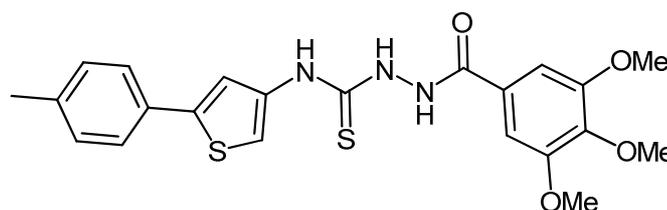
### 5. 1-(3,4,5-Triméthoxybenzoyl)-4-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl]thiosemicarbazide 208

Ce composé est obtenu à partir de **56** et du 3,4,5-triméthoxyphénylhydrazide.

Aspect : solide beige

Rendement : 88%

Point de fusion : 193°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 6 H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 7.21 (d, 2 H, 2 × CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29 (s, 2 H, 2 × CH), 7.47 (d, 2 H, 2 × CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.57 (s, 1 H, CH), 7.66 (s, 1 H, CH), 9.75 (s, 1 H, NH), 9.89 (s, 1 H, NH), 10.49 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 56.1, 60.1, 105.0, 105.5, 113.2, 120.8, 124.8, 127.5, 129.7, 130.8, 137.2, 137.8, 140.5, 152.5, 152.6, 165.4.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$  : 454.0890 ; trouvée : 454.0900.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

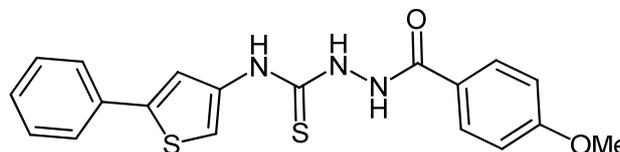
### 6. 1-(4-Méthoxyphényl)-4-(5-phényl-3-thiényl)thiosemicarbazide 209

Ce composé est obtenu à partir de **55** et du 4-méthoxyphénylhydrazide.

Aspect : solide jaune

Rendement : 80%

Point de fusion : 208°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.03 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.29 (t, 1 H, CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.40 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.58 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.63 (s, 1 H, CH), 7.71 (s, 1 H, CH), 7.93 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 9.69 (s, 1 H, NH), 9.92 (s, 1 H, NH), 10.37 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.4, 102.1, 113.5, 121.4, 124.6, 124.9, 127.7, 129.2, 129.8, 133.5, 137.9, 140.1, 150.5, 162.1, 165.6.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$  : 350.0958 ; trouvée : 350.0952.

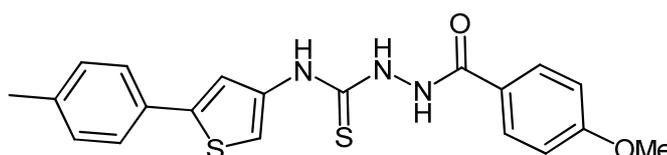
### 7. 1-(4-Méthoxyphényl)-4-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl]thiosemicarbazide 210

Ce composé est obtenu à partir de **56** et du 4-méthoxyphénylhydrazide.

Aspect : solide beige

Rendement : 96%

Point de fusion : 209°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.03 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.21 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.46 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.57 (s, 1 H, CH), 7.66 (s, 1 H, CH), 7.93 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 9.68 (s, 1 H, NH), 9.88 (s, 1 H, NH), 10.37 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 55.4, 96.8, 101.8, 113.5, 120.9, 124.6, 124.8, 129.7, 129.8, 130.8, 131.5, 137.1, 137.8, 162.1, 165.7.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$  : 364.1114 ; trouvée : 364.1120.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

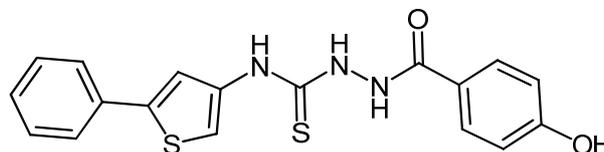
### 8. 1-(4-Hydroxyphényl)-4-(5-phényl-3-thiényl)thiosemicarbazide 211

Ce composé est obtenu à partir de **55** et du 4-hydroxyphénylhydrazide.

Aspect : solide incolore

Rendement : 45%

Point de fusion : 218°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.82 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.29 (t, 1 H, CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.41 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.58 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.63 (s, 1 H, CH), 7.71 (s, 1 H, CH), 7.82 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 9.67 (s, 1 H, NH), 9.88 (s, 1 H, NH), 10.09 (s, 1 H, OH), 10.26 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  98.1, 114.8, 121.4, 123.0, 124.9, 127.7, 129.1, 129.9, 133.5, 137.9, 140.2, 153.8, 160.7, 165.8.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$  : 336.0801 ; trouvée : 336.0796.

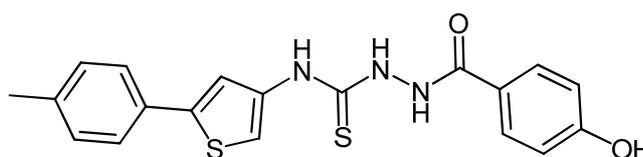
### 9. 1-(4-Hydroxyphényl)-4-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl]thiosemicarbazide 212

Ce composé est obtenu à partir de **56** et du 4-hydroxyphénylhydrazide.

Aspect : solide beige

Rendement : 95%

Point de fusion : 214°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.30 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.82 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.21 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.46 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.57 (s, 1 H, CH), 7.67 (s, 1 H, CH), 7.82 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 9.65 (s, 1 H, NH), 9.88 (s, 1 H, NH), 10.10 (s, 1 H, OH), 10.26 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 96.2, 113.6, 114.7, 121.2, 123.2, 124.8, 129.7, 129.9, 130.8, 137.1, 137.8, 139.9, 160.7, 165.9.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$  : 350.0958 ; trouvée : 350.0964.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

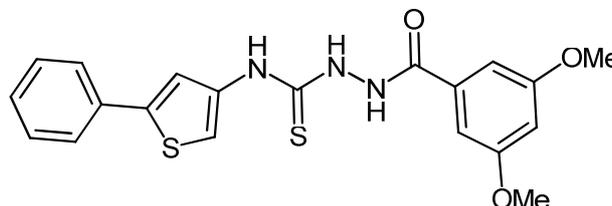
### 10. 1-(3,5-Diméthoxybenzoyl)-4-(5-phényl-3-thiényl)thiosemicarbazide 213

Ce composé est obtenu à partir de **55** et du 3,5-diméthoxyphénylhydrazide.

Aspect : solide incolore

Rendement : 72%

Point de fusion : 197°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.81 (s, 6 H, 2  $\times$  OCH $_3$ ), 6.70 (t, 1 H, CH,  $J=2.25\text{Hz}$ ), 7.12 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=2.25\text{Hz}$ ), 7.31 (t, 1 H, CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.41 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.58 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.62 (s, 1 H, CH), 7.70 (s, 1 H, CH), 9.74 (s, 1 H, NH), 9.93 (s, 1 H, NH), 10.49 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.5, 103.7, 105.8, 113.8, 121.3, 124.9, 127.7, 129.1, 133.5, 134.4, 137.9, 140.2, 155.0, 160.2, 165.6.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$  : 360.1063 ; trouvée : 360.1064.

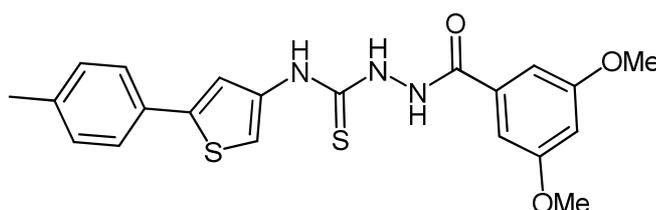
### 11. 1-(3,5-Diméthoxybenzoyl)-4-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl]thiosemicarbazide 214

Ce composé est obtenu à partir de **56** et du 3,5-diméthoxyphénylhydrazide.

Aspect : solide beige

Rendement : 91%

Point de fusion : 190°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.30 (s, 3 H, CH $_3$ ), 3.79 (s, 6 H, 2  $\times$  OCH $_3$ ), 6.70 (s, 1 H, CH), 7.12 (s, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.21 (d, 2 H, CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.47 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.56 (s, 1 H, CH), 7.65 (s, 1 H, CH), 9.73 (s, 1 H, NH), 9.90 (s, 1 H, NH), 10.48 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 55.5, 89.1, 103.8, 105.3, 105.8, 124.8, 125.0, 129.7, 130.8, 134.4, 137.1, 137.8, 143.1, 160.2, 165.7.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$  : 394.1220 ; trouvée : 394.1217.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

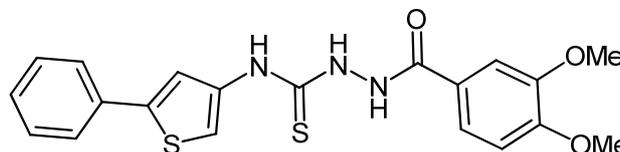
### 12. 1-(3,4-Diméthoxybenzoyl)-4-(5-phényl-3-thiényl)thiosemicarbazide 215

Ce composé est obtenu à partir de **55** et du 3,4-diméthoxyphénylhydrazide.

Aspect : solide incolore

Rendement : 70%

Point de fusion : 200°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.81 (s, 6 H, 2  $\times$  OCH $_3$ ), 7.05 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.25\text{Hz}$ ), 7.29 (t, 1 H, CH,  $J=8.25\text{Hz}$ ), 7.41 (dd, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.25\text{Hz}$ ,  $J=8.25\text{Hz}$ ), 7.53-7.63 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.70 (s, 1 H, CH), 9.71 (s, 1 H, NH), 9.91 (s, 1 H, NH), 10.39 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.5, 55.6, 110.8, 111.1, 115.3, 121.4, 121.5, 124.6, 124.9, 127.7, 129.1, 133.5, 137.9, 140.2, 148.1, 151.8, 155.9, 165.8.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$  : 380.1063 ; trouvée : 380.1052.

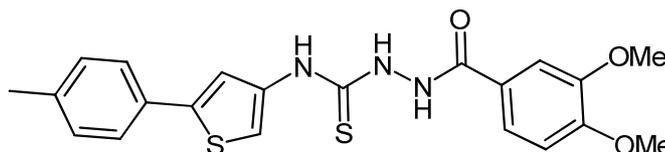
### 13. 1-(3,4-Diméthoxybenzoyl)-4-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl]thiosemicarbazide 216

Ce composé est obtenu à partir de **56** et du 3,4-diméthoxyphénylhydrazide.

Aspect : solide beige

Rendement : 87%

Point de fusion : 179°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.27 (s, 3 H, CH $_3$ ), 3.81 (s, 6 H, 2  $\times$  OCH $_3$ ), 7.05 (d, 1 H, CH,  $J=8.25\text{Hz}$ ), 7.21 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.25\text{Hz}$ ), 7.51 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.25\text{Hz}$ ), 7.53-7.63 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.68 (s, 1 H, CH), 9.68 (s, 1 H, NH), 9.91 (s, 1 H, NH), 10.39 (s, 1 H, NH).

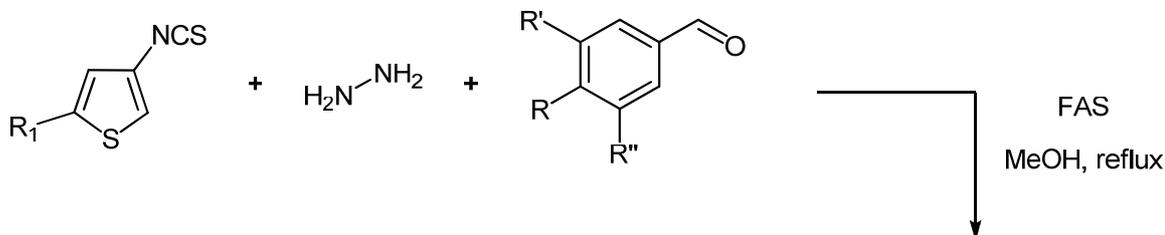
RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 55.5, 55.6, 95.2, 110.8, 111.1, 120.5, 120.9, 121.4, 124.5, 124.8, 129.7, 130.8, 137.1, 137.8, 148.1, 151.8, 163.7, 165.7

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$  : 394.1220 ; trouvée : 394.1206.

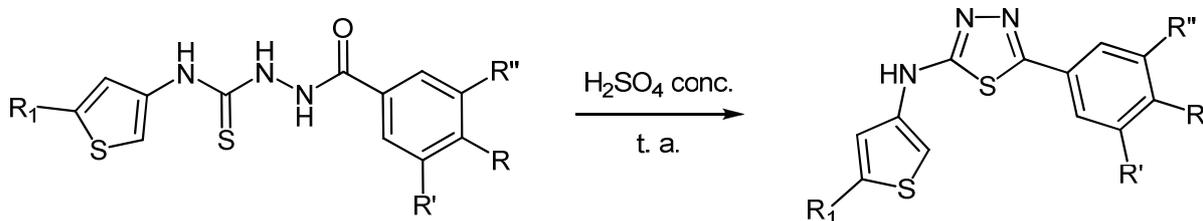
# Partie Expérimentale : Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles 2,5-disubstitués

## XXXV. Synthèse des 1,3,4-thiadiazoles-2,5-disubstitués

### Méthode A



### Méthode B



### Mode opératoire général

**Méthode A :** Dans un ballon de 50 mL sont placées 1 mmol d'isothiocyanate (1 éq.), 1 mmol d'aldéhyde (1 éq.) et 50  $\mu$ L d'hydrate d'hydrazine (1 éq.) dans 10 mL de méthanol. Le mélange est porté au reflux 2h puis 3 mmol de sulfate d'ammonium ferrique (FAS, 3 éq.) sont ajoutées et le mélange est laissé au reflux 2h supplémentaires. Le milieu est filtré, le solide est lavé au méthanol chaud puis le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le produit est ensuite isolé par chromatographie sur gel de silice (Eluant : Cyclohexane/AcOEt 9/1).

**Méthode B :** Dans un ballon de 10 mL est placée 0,5 mmol de thiosemicarbazide dans 1 mL d'acide sulfurique concentré. Le milieu est agité à température ambiante pendant 1h puis versé dans 20 mL d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, et enfin séché à température ambiante. Une fraction du produit ainsi obtenu est recristallisée dans l'éthanol.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

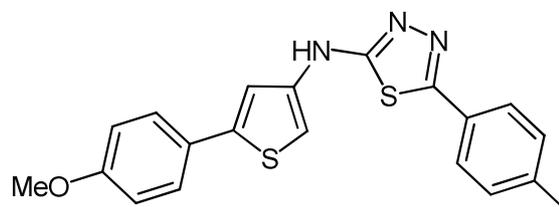
### 1. 2-[5-(4-Méthoxyphényl)-3-thiénylamino]-5-(4-méthylphényl)-1,3,4-thiadiazole 217

Ce composé est obtenu à partir de **57** et p-tolualdéhyde (Méthode A) ou de **204** (Méthode B).

Aspect : solide brun

Rendement : 25% (A), 92% (B)

Point de fusion : 238°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.99 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.24 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.31 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.46 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.56 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.74 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 10.82 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.9, 55.2, 104.7, 114.5, 115.8, 126.1, 126.5, 126.6, 127.6, 129.7, 138.7, 140.0, 142.1, 157.7, 159.1, 163.4.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 380.0886 ; trouvée : 380.0885.

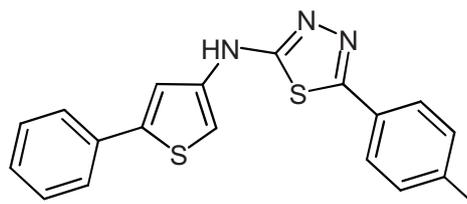
### 2. 2-(5-Phényl-3-thiénylamino)-5-(4-méthylphényl)-1,3,4-thiadiazole 218

Ce composé est obtenu à partir de **205** (Méthode B).

Aspect : solide brun

Rendement : 87%

Point de fusion : 279°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.29-7.46 (m, 6 H, 6  $\times$  CH), 7.55 (s, 1 H, CH), 7.63 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.75\text{Hz}$ ), 7.73 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.75\text{Hz}$ ), 10.86 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.9, 105.9, 116.9, 125.2, 126.6, 127.6, 127.9, 129.2, 129.7, 133.3, 138.8, 140.0, 142.1, 157.8, 163.4.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 350.0780 ; trouvée : 350.0775.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

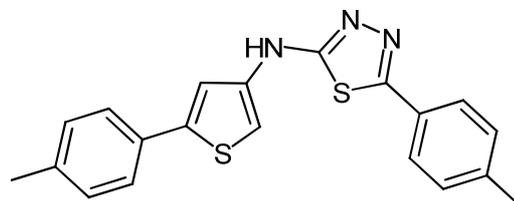
### 3. 2-[5-(4-Méthylphényl)-3-thiénylamino]-5-(4-méthylphényl)-1,3,4-thiadiazole 219

Ce composé est obtenu à partir de **206** (Méthode B).

Aspect : solide brun

Rendement : 99%

Point de fusion : 271°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.24 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29-7.32 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.50-7.53 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.73 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.83 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 20.9, 105.3, 116.3, 125.0, 126.6, 127.6, 129.7, 129.8, 130.6, 137.4, 138.7, 140.0, 142.2, 157.7, 163.4.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 364.0937 ; trouvée : 364.0953.

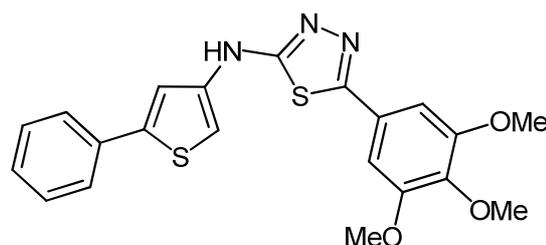
### 4. 2-(5-Phényl-3-thiénylamino)-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3,4-thiadiazole 220

Ce composé est obtenu à partir de **207** (Méthode B).

Aspect : solide beige

Rendement : 95%

Point de fusion : 235°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 6 H, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 7.09 (s, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.30-7.46 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.51 (s, 1 H, CH), 7.63 (d, 2H, 2  $\times$  CH,  $J=9.75\text{Hz}$ ), 10.82 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  56.1, 60.1, 104.1, 105.9, 117.0, 125.1, 125.8, 128.0, 129.2, 133.3, 138.9, 139.1, 142.1, 153.3, 157.4, 163.9.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 426.0941 ; trouvée : 426.0935.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

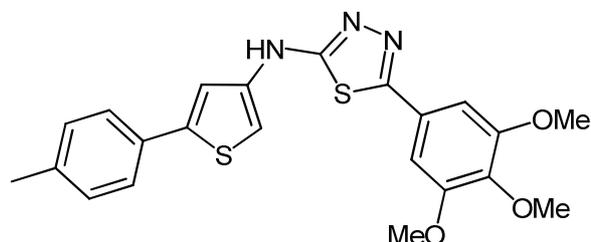
### 5. 2-[5-(4-Méthylphényl)-3-thiénylamino]-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3,4-thiadiazole 221

Ce composé est obtenu à partir de **208** (Méthode B).

Aspect : solide brun

Rendement : 98%

Point de fusion : 236°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 6 H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 7.10 (s, 2 H, 2 × CH), 7.24 (d, 2 H, 2 × CH,  $J=8.25\text{Hz}$ ), 7.33 (s, 1 H, CH), 7.47 (s, 1 H, CH), 7.52 (d, 2H, 2 × CH,  $J=8.25\text{Hz}$ ), 10.88 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 55.7, 60.1, 104.1, 105.3, 116.4, 125.0, 125.8, 129.7, 130.6, 137.4, 138.8, 139.1, 142.3, 153.3, 157.4, 163.9.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 440.1097 ; trouvée : 440.1088.

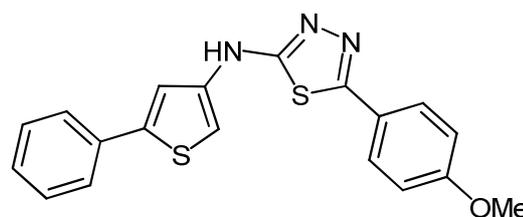
### 6. 2-(5-Phényl-3-thiénylamino)-5-(4-méthoxyphényl)-1,3,4-thiadiazole 222

Ce composé est obtenu à partir de **209** (Méthode B).

Aspect : solide brun

Rendement : 88%

Point de fusion : 264°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.05 (d, 2 H, 2 × CH,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.32 (t, 1 H, CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.43 (t, 2 H, 2 × CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.54 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.63 (d, 2 H, 2 × CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.78 (d, 2 H, 2 × CH,  $J=10\text{Hz}$ ), 10.81 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.4, 105.8, 114.6, 116.9, 122.9, 125.2, 127.9, 128.2, 129.2, 133.3, 138.8, 142.1, 157.5, 160.7, 163.1.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 366.0729 ; trouvée : 366.0730.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

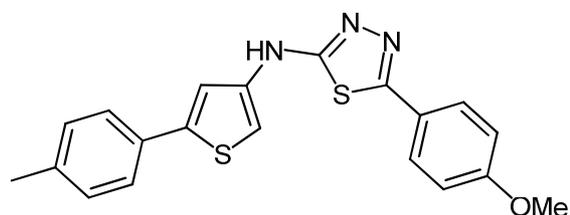
### 7. 2-[5-(4-Méthylphényl)-3-thiénylamino]-5-(4-méthoxyphényl)-1,3,4-thiadiazole 223

Ce composé est obtenu à partir de **210** (Méthode B).

Aspect : solide brun

Rendement : 90%

Point de fusion : 225°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.05 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.23 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.31 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.48 (d, 1 H, CH,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.51 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.78 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 10.77 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 55.4, 105.2, 114.6, 116.3, 122.9, 125.0, 128.2, 129.7, 130.6, 137.4, 138.8, 142.2, 157.5, 160.7, 163.1.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 380.0886 ; trouvée : 380.0874.

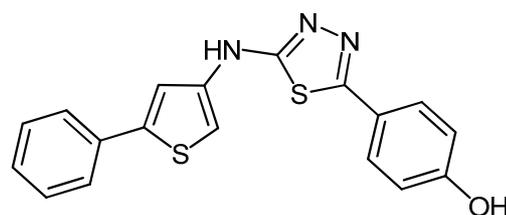
### 8. 2-(5-Phényl-3-thiénylamino)-5-(4-hydroxyphényl)-1,3,4-thiadiazole 224

Ce composé est obtenu à partir de **211** (Méthode B).

Aspect : solide rouge

Rendement : 86%

Point de fusion : 284°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.82 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.28-7.45 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.53 (s, 1 H, CH), 7.59-7.67 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 10.01 (s, 1 H, OH), 10.82 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  105.5, 116.3, 116.9, 120.2, 125.2, 127.9, 128.3, 129.1, 133.4, 139.1, 141.9, 158.2, 161.0, 162.6.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2 + \text{H}]^+$  : 352.0573 ; trouvée : 352.0572.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

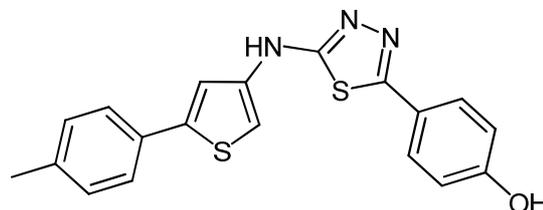
### 9. 2-[5-(4-Méthylphényl)-3-thiénylamino]-5-(4-hydroxyphényl)-1,3,4-thiadiazole 225

Ce composé est obtenu à partir de **212** (Méthode B).

Aspect : solide brun

Rendement : 98%

Point de fusion : 240°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.87 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.23 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.30 (s, 1 H, CH), 7.48 (s, 1 H, CH), 7.51 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.66 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 10.01 (s, 1 H, OH), 10.72 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 105.0, 115.9, 116.3, 121.4, 125.0, 128.3, 129.7, 131.5, 137.4, 138.8, 142.2, 157.9, 159.3, 162.8.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 366.0729 ; trouvée : 366.0737.

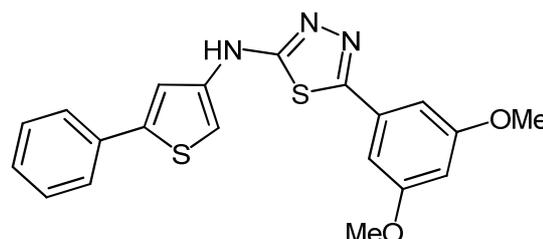
### 10. 2-(5-Phényl-3-thiénylamino)-5-(3,5-diméthoxyphényl)-1,3,4-thiadiazole 226

Ce composé est obtenu à partir de **213** (Méthode B).

Aspect : solide beige

Rendement : 92%

Point de fusion : 229°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.80 (s, 6 H, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 6.61 (s, 1 H, CH), 6.96 (s, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.29-7.35 (m, 1 H, CH), 7.40-7.45 (m, 3 H, 3  $\times$  CH), 7.55 (s, 1 H, CH), 7.61-7.64 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 10.93 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.4, 102.0, 104.6, 106.0, 117.0, 125.1, 127.9, 129.2, 132.1, 133.3, 138.7, 142.2, 157.4, 160.8, 163.9.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> : 396.0835 ; trouvée : 396.0838.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

### 11. 2-[5-(4-Méthylphényl)-3-thiénylamino]-5-(3,5-diméthoxyphényl)-1,3,4-thiadiazole

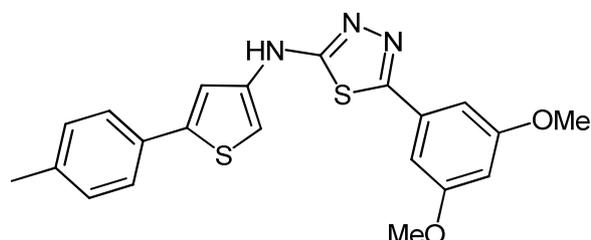
227

Ce composé est obtenu à partir de **214** (Méthode B).

Aspect : solide brun

Rendement : 98%

Point de fusion : 208°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 6 H, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>), 6.62 (s, 1 H, CH), 6.96 (s, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.24 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33 (s, 1 H, CH), 7.48 (s, 1 H, CH), 7.52 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.89 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 55.4, 102.0, 104.6, 105.4, 116.4, 125.0, 129.7, 130.6, 132.0, 137.4, 138.7, 142.3, 157.4, 160.8, 163.9.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 410.0991 ; trouvée : 410.0997.

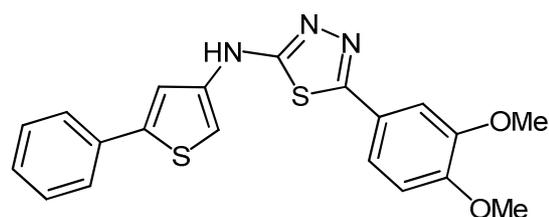
### 12. 2-(5-Phényl-3-thiénylamino)-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1,3,4-thiadiazole 228

Ce composé est obtenu à partir de **215** (Méthode B).

Aspect : solide vert

Rendement : 79%

Point de fusion : 262°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.04 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.31-7.43 (m, 5 H, 5  $\times$  CH), 7.61 (s, 1 H, CH), 7.62 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 10.77 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  55.5, 55.6, 105.7, 109.0, 111.8, 116.9, 120.3, 123.0, 125.1, 127.9, 129.2, 133.3, 138.9, 142.1, 149.0, 150.5, 157.7, 163.2.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 396.0835 ; trouvée : 396.0830.

## Partie Expérimentale : Synthèse des N-thiényl-N'-aryl thiosemicarbazides

### 13. 2-[5-(4-Méthylphényl)-3-thiénylamino]-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1,3,4-thiadiazole

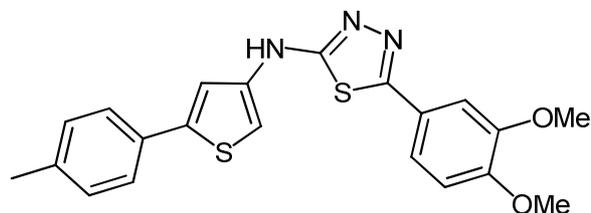
229

Ce composé est obtenu à partir de **216** (Méthode B).

Aspect : solide brun

Rendement : 98%

Point de fusion : 218°C



RMN  $^1\text{H}$  : (250MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7.05 (d, 1 H, CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.23 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.30-7.35 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.43 (s, 1 H, CH), 7.48 (s, 1 H, CH), 7.51 (d, 2 H, 2  $\times$  CH,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 10.77 (s, 1 H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  : (62,5 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.7, 55.5, 55.6, 105.2, 109.0, 111.9, 116.4, 120.3, 122.9, 1250, 129.7, 130.6, 137.4, 138.8, 142.2, 149.0, 150.5, 157.6, 163.2.

HRMS (APCI) :  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 410.0991 ; trouvée : 410.0999.

### **XXXVI. Protocoles d'évaluation biologique des dérivés de thiazolidinone**

#### **1. Culture cellulaire**

Les lignées cellulaires HT29 et HCT116 ont été établies à partir de tissus d'adénocarcinome colique et constituent des modèles de cellules tumorales coliques respectivement à instabilité chromosomique et microsatellitaire. Les cellules SW620 sont issues d'un nodule lymphoïde et sont caractéristiques des cellules métastatiques. Les cellules MCF7 proviennent de tissus d'adénocarcinome mammaire et les cellules MDA-MB-231 sont des cellules métastatiques issues d'une effusion pleurale. Les cellules tumorales coliques sont cultivées dans un milieu minimal Dulbecco complété par 10% de sérum fœtal bovin inactivé (56°C 30min), 50µg/mL de gentamycine et 2mM de L-glutamine. Les cellules tumorales mammaires sont cultivées en milieu RPMI contenant 10% de sérum fœtal bovin inactivé, 2mM de L-glutamine et 1% de pénicilline/streptomycine. Les cellules sont maintenues sous atmosphère humidifiée (37°C, 5% CO<sub>2</sub>).

#### **2. Détermination des IC<sub>50</sub>**

Les IC<sub>50</sub> sont calculées à partir des résultats obtenus suivant la procédure au sel de tétrazolium MTT.<sup>253</sup> Les cellules sontensemencées en plaques 96 puits (10<sup>4</sup> cellules/puits pour les cellules coliques et 5 × 10<sup>3</sup> pour les cellules mammaires). 24h après ensemencement, des concentrations croissantes (de 0,01 à 100 µM) de composé sont ajoutées à chaque puits pour 72h à 37°C. Après incubation, le milieu est éliminé puis 100µL/puits de solution de MTT (0,5mg/mL dans le milieu) sont ajoutées et incubées 2h. Les cristaux bleus de MTT-formazan sont dissous dans le DMSO puis la lecture est réalisée à 570nm. Les IC<sub>50</sub> sont déterminées grâce au logiciel GraphPadPrism et exprimées en IC<sub>50</sub> ± écart type.

---

<sup>253</sup> T. Mosmann *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55-63.

### 3. Analyse de cycle cellulaire

Les cellules HT29 sont ensemencées en plaques 6 puits. 48h après ensemencement, les cellules sont traitées par le composé pendant 24h. Les cellules sont lavées deux fois par un tampon phosphate salin, récoltées par trypsination et fixées dans une solution d'éthanol 70% pendant 2h à -20°C. Les cellules sont alors centrifugées à 1000g pendant 5min à 4°C, lavées avec du DPBS et centrifugées à nouveau. Les paillettes sont mises en suspension dans 1mL de DPBS contenant 50µg/mL d'iodure de propidium, 20µg/mL d'ARNase A et 0,1% de Triton X100 pendant 20min puis analysées par cytométrie de flux (excitation et émission à 488 et 534nm). Les résultats sont quantifiés en utilisant le logiciel CellQuest et la distribution dans le cycle cellulaire est analysée grâce au logiciel Modfit. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules traitées.

### 4. Test d'activité enzymatique sur CDC25A

L'activité enzymatique CDC25A<sup>254</sup> est déterminée dans un substrat à 50mM Tris-HCl (pH 8,1) contenant 50mM de NaCl, 1mM d'EDTA, 0,1% de serum d'albumine bovin et 500µM de 3-O-méthylfluorescéinphosphate. La protéine GST – CDC25A diluée dans un tampon test, est utilisée à une concentration finale de 1µg/puits. L'émission de fluorescence est mesurée toute les 20min pendant 2h à 30°C avec un système CytoFluor Perseptive Applied Biosystems avec des paramètres d'excitation et d'émission respectivement à 475 et 210nm.

---

<sup>254</sup> M. C. Brezak, M. Quaranta, M. O. Contour-Galcera, O. Lavergne, O. Mondesert, P. Auvray, P. G. Kasprzyk, G. P. Prevost, B. Ducommun *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 1378-1387.



## Références



## Références

---

### Introduction

1. G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557-1564.
2. G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Synlett* **2003**, 855.
3. E. Migianu, G. Kirsch *Synthesis* **2002**, 1096.
4. M. Aadil, G. Kirsch *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *82*, 91-97.
5. G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch *Synthesis* **2003**, 735.
6. I. Abdillahi, G. Kirsch *Synthesis* **2010**, *9*, 1428-1430.
7. S. Hesse, E. Perspicace, G. Kirsch *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5261-5264.
8. D. Thomae, E. Perspicace, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9309-9314.
9. L. Bory *Thérapie* **1958**, *13*, 517-526
10. I. C. F. R. Ferreira, M. - J. R. P. Queiroz, G. Kirsch. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7943-7949.
11. I. C. F. R. Ferreira, M. - J. R. P. Queiroz, G. Kirsch. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3737-3743.
12. D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch. *J. Chem. Research (S)* **1995**, 448-449.
13. D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch. *Heterocycles* **1996**, *43*, 367-379.
14. S. Ostrovidov, P. Franck, D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch, F. Belleville, P. Nabet, B. Dousset. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1762-1769.
15. N. Jarkas, D. Joseph, H. Royer, G. Kirsch. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *136*, 353-356.
16. L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 757-763.
17. D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck. *Synthesis* **2007**, 1027.
18. D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck. *Synthesis* **2008**, 1600.
19. P. Seck, D. Thomae, G. Kirsch *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 853.
20. R. Dayam, F. Aiello, J. Deng, Y. Wu, A. Garofalo, X. Chen, N. Neamati *J. Med. Chem* **2006**, *49*, 4526-4534.
21. H. Zhou, S. Wu, S. Zhai, A. Liu, Y. Sun, R. Li, Y. Zhang, S. Ekins, P. Swaan, B. Fang, B. Zhang, B. Yan *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1242-1251.

## Références

---

22. L. Dubuquoy, C. Rousseaux, X. Thuru, L. Peyrin-Biroulet, O. Romano, P. Chavatte, M. Chamaillard, P. Desreumaux *Gut* **2006**, *55*, 1341-1349.
23. M. Katoh, S. Feldhaus, T. Schnitzer, S. Bauer, U. Schumacher *Cancer Lett.* **2004**, *210*, 7-15.
24. Y. Tetsuya, O. Tetsuo, N. Itasu, T. Itsuro, F. Sachio, F. Takashi, N. Gen-Ichi, S. Koichi, Y. Shuangqin, M. Koichi *Int. J. Oncology* **2004**, *25*, 631-639.

### Chapitre 1

25. Institut National du Cancer (<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/generalites>) consulté en 2012.
26. G. M. Cooper « La cellule : une approche moléculaire » **1999**. Edition De Boeck.
27. D. O. Morgan « Le cycle cellulaire » **2010**. Edition De Boeck.
28. R. A. Weinberg « The Biology of Cancer » **2007**. Edition Garland Science.
29. M. Andreeff, D. W. Goodrich, A. B. Pardee « Cancer Medicine 5th Edition » **2000**. Edition BC Decker
30. D. Hanahan, R.A. Weinberg *Cell* **2000**, *1*, 57-70.
31. A. Ravaud *Progrès en Urologie* **2007**, *17*, 144-147.
32. G. Algire, H. Chalkley, F. Legallais, H. Park. *J. Nat. Cancer Inst.* **1945**, *25*, 37-38.
33. J. Robert. “L’angiogenèse.” **2009**. Edition conjointe : AMGEN Oncologie et John Libbey Eurotext.
34. J. Folkman. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 4-6.
35. T. R. Geiger, D. S. Peeper *Biochimica et Biophysica Acta* **2009**, *1796*, 293-308.
36. G. F. Weber *Cancer Lett.* **2008**, *270*, 181-190.
37. M. Yilmaz, G. Christofori, F. Lehembre *Trends in Molecular Medicine* **2007**, *12*, 535-542.
38. OMS *Cancer Aide-mémoire n°297* Février **2012** (<http://www.who.int/medicantre/factsheets/fs297>) consulté en 2012.
39. J. Ferlay, D. M. Parkin, E. Steliarova-Foucher *Eur. J. of Cancer* **2010**, *46*, 765-781.
40. Institut de Veille Sanitaire. *Projection de l’incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011*. **2011** (<http://www.invs.sante.fr>) consulté en 2012.

## Références

---

41. J. Lamoril, J.-C. Deybach, P. Bouizegarène *Immuno-analyse et biologie spécialisée* **2006**, *21*, 211-222.
42. La Ligue contre le Cancer : Tabac et Cancer **2011** ([http://www.ligue-cancer.net/article/339\\_tabac-et-cancer](http://www.ligue-cancer.net/article/339_tabac-et-cancer)) consulté en 2012.
43. M. D. Gammon, S. M. Eng, S. L. Teitelbaum, J. A. Britton, G. C. Kabat, M. Hatch, A. B. Paykin, A. I. Neugut, R. M. Santella *Environmental Research* **2004**, *96*, 176-185.
44. R. Nilsson *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2011**, *60*, 268-280.
45. T. J. Partanen, H. U. Vainio, I. A. Ojajärvi, T. P. Kauppinen *Cancer Letters* **1997**, *116*, 27-32.
46. Institut National du Cancer *Fiche Repère Alcool et Cancer* **2011** (<http://www.e-cancer.fr/prevention/facteurs-de-risque-et-de-protection/alcool>) consulté en 2012.
47. A. J. Tuyns *Pathol. Biol.* **2001**, *49*, 759-763.
48. J.-L. Schlienger, F. Luca, S. Vinzio, A. Pradignac *La Revue de Medecine Interne* **2009**, *30*, 776-782.
49. M. Krempf *Médecine des Maladies Métaboliques* **2011**, *1*, 19-22.
50. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer, a Global Perspective* Washington D. C. AICR, **2007**.
51. S. Wang, Y. Zhao *Encyclopedia of Environmental Health* **2011**, 26-38.
52. J. Agopian, J.-M. Navarro, A.-C. Gac, Y. Lécluse, M. Briand, P. Grenot, P. Gauduchon, P. Ruminy, P. Lebailly, B. Nadel, S. Roulland *J. of Experimental Medicine* **2009**, *206*, 1473-1484.
53. F. R. de Gruijl *Eur. J. of Cancer* **1999**, *35*, 2003-2009.
54. B. Dutrillaux *Cancer / Radiother.* **1998**, *2*, 541-548.
55. M. Schlumberger, S. Chevillard, K. Ory, C. Dupuy, B. LeGuen, F. de Vathaire *Cancer / Radiother.* **2011**, *15*, 394-399.
56. C. Brechot, D. Kremsdorf, P. Soussan, P. Pineau, A. Dejean, P. Paterlini-Brechot, P. Tiollais *Pathologie Biologie* **2010**, *58*, 278-287.
57. J. F. Perz, G. L. Armstrong, L. A. Farrington, Y. J. F. Hutin, B. P. Bell *J. of Hepatology* **2006**, *45*, 529-538.
58. J. M. Pipas *Virology* **2009**, *384*, 294-303.

## Références

---

59. M. Schiffman, P. E. Castle, J. Jeronimo, A. C. Rodriguez, S. Wacholder *The Lancet* **2007**, *370*, 890-907.
60. E.-M. de Villiers *Biomedicine & Pharmacotherapie* **1989**, *43*, 31-36.
61. R. Sakr, R. Rouzier, C. Salem, M. Antoine, J. Chopier, E. Daraï, S. Uzan *Eur. J. of Surgical Oncology* **2008**, *34*, 1304-1308.
62. Cette partie a essentiellement été construite à partir d'un ouvrage déjà cité en référence 27 : D. O. Morgan « Le cycle cellulaire » **2010**. Edition De Boeck.
63. M.-C. Lebart, J. Mariani *La Régulation du cycle cellulaire* Université P. et M. Curie (<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/index/htm>)
64. A. W. Murray, T. Hunt « The Cell Cycle : An Introduction » **1993** Edition Freeman.
65. T. D. Pollard, W. C. Earnshaw « Biologie Cellulaire » **2004**, Edition Elsevier.
66. E. Viry *Thèse* Université de Metz **2010**
67. D. K. Dimova, N. J. Dyson *Oncogene* **2005**, *24*, 2810-2826.
68. B. B. Zhou, S. J. Elledge *Nature* **2000**, *408*, 433-439.
69. C. J. Sherr *Cell* **2004**, *116*, 235-246.
70. S. P. Bell, A. Dutta *Annu. Rev. Biochem.* **2002**, *71*, 333-374.
71. E. H. Hinchcliffe, G. Sluder *Genes Dev.* **2001**, *15*, 1167-1181.
72. P. Nurse *Nature* **1990**, *344*, 503-508.
73. D. O. Morgan *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1*, E47-E53.
74. C. Sawyers *Nature* **2004**, *432*, 294-297.
75. V. T. DeVita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 7<sup>ed</sup>. **2004** Ed. Lippincott, Williams and Wilkins.
76. E. Espinosa, P. Zamora, J. Feliu, M. G. Baron *Cancer treatment reviews* **2003**, *29*, 515-523.
77. P. D. Cole, J. A. Zebala, B. A. Kamen *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* **2005**, *2*, 337-343.
78. C. Avendano, J. C. Mendanez *Med. Chem. of Anticancer Drugs* **2008**, 9-52.
79. Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie (<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/index.html>) consulté en 2012.

## Références

---

80. R. Ralhan, J. Kaur *Exp. Opin. On Ther. Pat.* **2007**, *9*, 1061-1075.
81. L. P. G. Wakelin *Med. Res. Rev.* **1986**, *3*, 275-340.
82. Y. Pommier, R. E. Schwartz, L. A. Zwelling, K. W. Kohn *Biochemistry* **1985**, *24*, 6406-6410.
83. R. B. Ewesuedo, M. J. Ratain *The Oncologist* **1997**, *6*, 359-364.
84. K. R. Hande *Update on Cancer Therapeutics* **2008**, *1*, 13-26.
85. « Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers » Lavoisier, Paris **2003**, Vol.6.
86. B. Buecher, H. M. Blottière *Gastroenterol. Clin. Biol.* **2004**, *28*, 167-180.
87. W. Risau *Nature* **1997**, *386*, 671-674.
88. J. Folkman *N. Eng. J. Med.* **1971**, *285*, 1182-1186.
89. V. K. Langmuir, M. A. Cobleigh, R. S. Herbst, E. Holmgren, H. Hurwitz, F. Kabbinavar *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2002**, *21*, 9A.
90. Y.-T. Huang, C. W. Hsu, T. H. Chiu *Tzu. Chi. Med. J.* **2008**, *3*, 188-196.
91. R. J. Motzer, M. D. Michaelson, B. G. Redman, G. R. Hudes, G. Wilding, R. A. Figlin, M. S. Ginsberg, S. T. Kim, C. M. Baum, S. E. DePrimo, J. Z. Li, C. L. Bello, C. P. Theuer, D. J. George, B. I. Rini. *J. Cjil. Oncol.* **2006**, *24*, 16-24.
92. P. Verdier-Pinard, A. Lansiaux, C. Bailly *Bulletin du Cancer* **2001**, *3*, 235-239.
93. E. I. Heath, L. B. Grochow *Drugs* **2000**, *59*, 1043-1055.
94. S. Ulisse, E. Baldini, S. Sorrenti, M. D'Armiento *Curr. Cancer Drug Targets* **2009**, *1*, 32-71.
95. A. Mazars, O. Geneste, J. Hickman *J. Soc. Biol.* **2005**, *3*, 253-265.
96. S. Neidle, G. Parkinson *Nature Rev. Drug Discovery* **2001**, *2*, 383-393.
97. R. S. Herbst, D. M. Shin *Cancer* **2002**, *94*, 1593-1611.
98. C. L. Artega, D. H. Johnson *Curr. Opin. Oncol.* **2001**, *13*, 491-498.
99. D. G. Savage, K. H. Antman *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 683-693.
100. G. Deep, R. Agarwal *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2008**, *9*, 591-604.
101. F. S. Hogan, N. K. Krishnegowda, M. Mikhailova, M. S. Kahlenberg *J. of Surgical Research* **2007**, *143*, 58-65.

## Références

---

102. J. Adams *Cancer Cell* **2004**, *5*, 417-421.

### Chapitre 2

103. N. S. Habib, S. M. Rida, E. A. M. Badawey, H. T. Y. Fahmy, H. A. Ghozlan *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 759-762.
104. F. L. Gouveia, R. M. B. de Oliveira, T. B. de Oliveira, I. M. da Silva, S. C. do Nascimento, K. X. F. R. de Sena, J. F. C. de Albuquerque *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2038-2043.
105. L.-L. Xu, C.-J. Zheng, L.-P. Sun, J. Miao, H.-R. Piao *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 174-178.
106. O. Bozdog-Dündar, O. Ozgen, A. Mentese, N. Altanlar, O. Ath, E. Kendi, R. Ertan *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6012-6017.
107. K. R. Alagawadi, S. G. Alegaon *Arabian J. of Chem.* **2011**, *4*, 465-472.
108. P. Vicini, A. Geronikaki, K. Anastasia, M. Incerti, F. Zani *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3859-3864.
109. P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti, F. Zani, J. Dearden, M. Hewitt *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3714-3724.
110. K. Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, M. Sokovic, A. Ciric, J. Glamoclija *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 426-432.
111. B. C. C. Cantello, M. A. Cawthorne, G. P. Cottam, P. T. Duff, D. Haigh, R. M. Hindley, C. A. Lister, S. A. Smith, P. L. Thurlby *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3977-3985.
112. B. R. P. Kumar, M. J. Nanjan *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1953-1956.
113. B. R. P. Kumar, M. Soni, S. S. Kumar, K. Singh, M. Patil, R. B. N. Baig, L. Adhikary *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 835-844.
114. S. Rekha, U. Shantharam *Internat. J. of Pharmacy and Pharm. Sc.* **2011**, *3*, 113-117.
115. R. Maccari, A. Del Corso, M. Giglio, R. Moschini, U. Mura, R. Ottana *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 200-203.
116. R. Ottana, R. Maccari, M. Giglio, A. Del Corso, M. Cappiello, U. Mura, S. Cosconati, L. Marinelli, E. Novellino, S. Sartini, C. La Motta, F. Da Settimo *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2797-2806.
117. C. D. Barros, A. A. Amato, T. B. de Oliveira, K. B. R. Ianinni, A. L. da Silva, T. G. da Silva, E. S. Leite, M. Z. Hernandez, M. do Carmo Alves de Lima, S. L. Galdino, F. de Assis Rocha Neves, I da Rocha Pitta *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3805-3811.

## Références

---

118. S. Rekha, U. Shantharam, V. Chandy *Internat. Res. J. of Pharm.* **2011**, *9*, 81-84.
119. L. Ma, C. Xie, Y. Ma, J. Liu, M. Xiang, X. Ye, H. Zheng, Z. Chen, Q. Xu, T. Chen, J. Chen, J. Yang, N. Qiu, G. Wang, X. Liang, A. Peng, S. Yang, Y. Wei, L. Chen *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2060-2068.
120. S. Shukla, M. Chogle, I. Vaidya *Internat. J. of Curr. Pharm. Res.* **2011**, *4*, 85-88.
121. R. Ottana, R. Maccari, M. L. Barreca, G. Bruno, A. Rotondo, A. Rossi, G. Chiricosta, R. Di Paola, L. Sautebin, S. Cuzzocrea, M. G. Vigorita *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4243-4252.
122. M. Karin, F. R. Greten *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *10*, 749-759.
123. J. W. Lockman, M. D. Reeder, R. Robinson, P. A. Ormonde, D. M. Cimborá, B. L. Williams, J. A. Willardsen *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1724-1727.
124. K. Tachibana, D. Yamasaki, K. Ishimoto, T. Doi *PPAR Research* **2008**, Article 102737.
125. J.-R. Weng, C.-Y. Chen, J. J. Pinzone, M. D. Ringel, C.-S. Chen *Endocrine-Related Cancer* **2006**, *13*, 401-413.
126. S. Wei, J. Yang, S.-L. Lee, S. K. Kulp, C.-S. Chen *Cancer Lett.* **2009**, *276*, 119-124.
127. L. Al-Alem, R. Chase Southard, M. W. Kilgore, T. E. Curry *PlosOne* **2011**, *6*, e16179.
128. Korea Research Institute of Chemical Technology *Patent WO2006/101307*, **2006**.
129. Rigel Pharmaceuticals, Inc. *Patent WO2004/043955*, **2004**.
130. Cell Therapeutics Europe S.R.L. *Patent WO2006/066846*, **2006**.
131. Astrazeneca AB *Patent WO2010/001169*, **2010**.
132. K. Liu, W. Rao, H. Parikh, Q. Li, T. L. Guo, S. Grant, G. E. Kellogg, S. Zhang *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 125-137.
133. W. Li, X. Zhai, Z. Zhong, G. Li, Y. Pu, P. Gong *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2011**, *11*, 349-357.
134. S. Wang, Y. Zhao, W. Zhu, Y. Liu, K. Guo, P. Gong *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 73-80.
135. S. Wang, Y. Zhao, G. Zhang, Y. Liu, N. Zhang, P. Gong *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *8*, 3509-3518.
136. F. Teraishi, S. Wu, J. Sasaki, L. Zhang, H.-B. Zhu, J. J. Davis, B. Fang *J. Pharm. Exp. Ther.* **2005**, *314*, 355-362.

## Références

---

137. R. Dayam, F. Aiello, J. Deng, Y. Wu, A. Garofalo, X. Chen, N. Neamati *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4526-4534.

### Chapitre 3

138. I. Abdillahi, G. Revelant, G. Kirsch *Synthesis* **2010**, *15*, 2543-2546.

139. G. Revelant, S. Hesse, G. Kirsch *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9352-9357.

140. A. Hantzsch *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1889**, *250*, 257-273.

141. K. Gewalt, E. Schinke, H. Böttcher *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94-100.

142. G. Revelant, S. Dunand, S. Hesse, G. Kirsch *Synthesis* **2011**, *18*, 2935-2940.

143. H. M. Aly, N. M. Saleh, H. A. Elhady *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4566-4572.

144. R. Romagnoli, P. G. Baraldi, V. Remusat, M. D. Carrion, C. L. Cara, D. Preti, F. Fruttarolo, M. G. Pavani, M. A. Tabrizi, M. Tolomeo, S. Grimaudo, J. Balzarini, M. A. Jordan, E. Hamel *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6425-6428.

145. H. Fiesselmann *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 377.

146. J. Brelivet, J. Teste *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2289-2295.

147. P. R. Huddleston, J. M. Barker *Synth. Comm.* **1979**, *9*, 731-734.

148. K. Gewalt, U. Hain, E. Schindler *E. Ger. Pat.* **1981**, 146,952.

149. R. Gompper *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 537-538.

150. S. Gronowitz "Thiophene and its derivatives" John Wiley and Sons **1986**, *44*, part 2, 656.

151. K. Gewalt, U. Hain *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 455-459.

152. A. Vilsmeier, A. Haack *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen* **1927**, *60*, 119-122.

153. D. Prim, A. Fuss, G. Kirsch, A. M. S. Silva *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1175-1180.

154. A. Saednya *Synthesis* **1982**, 190.

155. H. M. Sampath Kumar, B. V. Subba Reddy, P. Tirupathi Reddy, J. S. Yadav *Synthesis* **1999**, 586.

156. J. Liebscher, B. Neumann, H. Hartmann *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915-918.

## Références

---

157. Vo-Quang. *Ann. Chim. (Paris)* **1962**, 7, 795.
158. a) H. Rheinboldt. "Methoden der organischen chemie, schwefel-, selen-, tellurvbindungen." Thieme Verlag **1967**, Vol. IX. b) G. Kirsch, E. Perspicace, S. Hesse "Selenium and Tellurium Chemistry" Springer **2011**, Chap.10.
159. K. B. Sharpless, K. M. Gordon, R. F. Lauer, D. W. Patrick, S. P. Singer, M. W. Young *Chemica Scripta* **1975**, 8A, 9-13.
160. G. Mugesh, W. W. Du Mont, H. Sies *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125-2179.
161. M. P. Rayman *Lancet* **2000**, 356, 233-241.
162. D. Plano, Y. Baquedano, E. Ibanez, I. Jimenez, J. A. Palop, J. E. Spallholz, C. Sanmartin *Molecules* **2010**, 15, 7292-7312.
163. D. Deidda, G. Lampis, C. Maullu, R. Pompei, F. Isaia, V. Lippolis, G. Verani *Pharm. Res.* **1997**, 36, 193-197.
164. M. Wu, M. M. Kang, N. W. Schoene, W.-H. Cheng *J. Biol. Chem.* **2010**, 16, 12055-12062.
165. Y. A. Sharanin, V. Y. Mortikov, V. P. Litvinov, A. M. Shestopalov, V. K. Promonenkov, V. D. Dyachenko *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1984**, 5, 708.
166. V. D. Dyachenko, Y. A. Sharanin *Zhurnal Obshchei Khimii* **1991**, 61, 948-951.
167. V. P. Litvinov, V. Y. Mortikov, Y. A. Sharanin, A. M. Shestopalov *Synthesis* **1985**, 98.
168. L. Brandsma, H. Wijers *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1963**, 82, 68-74.
169. D. L. Klayman, T. S. Griffin *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 197-199.
170. J. Bergman, L. Engman *Synthesis* **1980**, 569.
171. V. D. Dyachenko, Y. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, L. A. Rodninovskaya, A. V. Turov *J. Gen. Chem. USSR* **1990**, 60, 2131.
172. P. Cagniant, P. Perin, G. Kirsch *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques* **1974**, 278, 1201-1203.
173. D. Thomae, J. C. Rodriguez Dominguez, G. Kirsch, P. Seck *Tetrahedron* **2008**, 64, 3232-3235.
174. T. Cohen, R. A. Schambach *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 10, 3189-3190.
175. P. R. Huddleston, J. M. Baker *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3729.

## Références

---

176. F. Delmas, A. Avellaneda, C. Di Giorgio, M. Robin, E. De Clercq, P. Timon-David, J.-P. Galy *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 685-690.
177. M. S. Yar, Z. H. Ansari *Acta Polonia Pharm. Drug. Res.* **2009**, *66*, 387-392.
178. H. Moreno-Diaz, R. Villalobos-Molina, R. Ortiz-Andrade, D. Diaz-Coutin, J. L. Medina-Franco, S. P. Webster, M. Binnie, S. Estrada-Soto, M. Ibarra-Barajas, I. Leon-Rivera, G. Navarrete-Vazquez *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2871-2877.
179. G. Wells, T. D. Bradshaw, P. Diana, A. Seaton, D.-F. Shi *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 513-515.
180. S. H. L. Kok, R. Gambari, C. H. Chui, M. C. W. Yuen, E. Lin, R. S. M. Wong, F. Y. Lau, G. Y. M. Cheng, W. S. Lam, S. H. Chan, K. H. Lam, C. H. Cheng, P. B. S. Lai, M. W. Y. Yu, F. Cheung, J. C. O. Tang, A. S. C. Chan *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3626.
181. N. I. Astrakhantseva, P. I. Abramenko *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1975**, 1907.
182. I. Y. A. Kvitko, R. V. Khozeeva, N. S. Fedorova, V. A. Smirnova, A. V. El'tsov *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1979**, 474.
183. P. I. Abramenko, V. G. Zhiryakov *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1970**, 1624.
184. P. I. Abramenko, T. K. Ponomareva, G. P. Priklonskikh *Zh. Vses. Khim. Obshch.* **1978**, *23*, 711.
185. P. Stanetty, T. Dvorak, M. D. Mihovilovic *Arkivoc* **2001**, 1128.
186. N. I. Astrakhantseva, V. G. Zhiryakov, P. I. Abramenko *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1975**, 1607.
187. V. I. Shvedov, I. A. Kharizomenova, A. N. Grinev *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1974**, 1204.
188. L. Grehn *J. Het. Chem.* **1978**, *15*, 81.
189. J. Metzger, H. Plank *Chim. Ind(Milan)* **1956**, *75*, 929.
190. P. Jacobsen *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 1067.
191. N. Sun, B. Li, J. Shao, W. Mo, B. Hu, Z. Shen, X. Hu *J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 61-70.
192. A. Santagati, J. Longmore, S. Guccione, T. Langer, E. Tonnel, M. Modica, M. Santagati, L. Monsù-Scolaro, F. Russo *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 973.
193. Par exemple : A. B. Robert, A. P. David *Org. Lett.* **2000**, *20*, 3237-3240.
194. S. Saeed, N. Rashid, P. G. Jones, M. Ali, R. Hussain *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *3*, 221-227.

## Références

---

195. D. S. Bose, M. Idrees *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 669-672.
196. W. S. Lo, W. P. Hu, H. P. Lo, C. Y. Chen, C. L. Kao, J. K. Vandavasi, J. J. Wang *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5570.
197. T. M. Zabriskie, C. L. Mayne, C. M. Ireland *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7919-7920.
198. M. Hara, K. Asano, I Kawamoto, T. Takiguchi, S. Katsumata, K.-I. Takahashi, H. Nakano *J. Antibiot.* **1988**, *42*, 1768-1774.
199. P. Crews, Y. Kakou, E. Quinoa *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4365-4368.
200. J. V. Metzger. "In thiazoles and their benzo derivatives." Ed. : K. T. Potts, Pergamon, **1984**, *6*.
201. A. H. Cook, S. I. Heilbron, S. F. Macdonald, A. P. Mahadevan *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1064-1068.
202. D. Wobig *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *764*, 125-130.
203. D. Thomae, E. Perspicace, Z. Xu, D. Henryon, S. Schneider, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2982-2988
204. A. Babadjamian, R. Gallo, J. Metzger, M. Chanon *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1205.
205. M. Gütschow, L. Kuerschner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Löser, N. Koglin, K. Eger *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5437-5447.
206. G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, P. J. Scammells *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*, 2358-2365.
207. K. Gewald *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3571-3577.
208. B. Dumaître, N. Dodic *J. Med. Chem.* **1996**, 1635-1644.
209. S. Chandrasekhar, M. S. Kumar, B. Muralidhar *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 909-910.
210. E. Fischer, A. Speier *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 3252-3258.
211. L. Bouveault, G. Blanc *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1904**, *31*, 666.
212. M. Falorni, G. Giacomelli, A. Porcheddu, M. Taddei *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8962-8964.
213. F. A. Luzzio, R. W. Fitch, W. J. Moore, K. J. Mudd *J. Chem. Ed.* **1999**, *7*, 974-975.
214. R. A. Fernandes, P. Kumar *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1275-1278.
215. M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

## Références

---

216. M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276.
217. J. N. Moorthy, N. Singhal, P. Venkatakrisnan *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5419-5424.
218. C.-K. Lin, T.-J. Lu *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9688-9693.
219. A. P. Frutos Hoener, B. Henkel, J.-C. Gauvin *Synlett* **2003**, *1*, 63-66.
220. M. Treu, T. Karner, R. Kousek, H. Berger, M. Mayer, D. B. McConnell, A. Stadler *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 863.
221. J. Sibor, P. Pazdera *Molecules* **1996**, 157.

### Chapitre 4

222. Z. Cesur *Pharmazie* **1987**, *11*, 716.
223. R. Ottana, R. Maccari, R. Ciurleo, P. Paoli, M. Jacomelli, G. Manao, G. Camici, C. Laggner, T. Langer *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *5*, 1928-1937.
224. R. Ottana, R. Maccari, R. Ciurleo, M. G. Vigorita, A. M. Panico, V. Cardile, F. Garufi, S. Ronsisvalle *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *24*, 7618-7625.
225. L. F. Tietze, U. Beifuss *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, *2*, 341-394.
226. M. H. Bolli, S. Abele, C. Binkert, R. Bravo, S. Buchmann, D. Bur, J. Gatfield, P. Hess, C. Kohl, C. Mangold, B. Mathys, K. Menyhart, C. Muller, O. Nayler, M. Scherz, G. Schmidt, V. Sippel, B. Steiner, D. Strasser, A. Treiber, T. Weller *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4198-4211.
227. G. Pemawat, R. R. Dangi, G. L. Talesara *J. Ind. Chem. Soc.* **2010**, *11*, 1351-1358.
228. F. M. Moghaddam, L. A. Hojabri *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 35-38.
229. D. R. St. Laurent, Q. Gao, D. Wu, M. H. Serrano-Wu *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1907-1910.

### Chapitre 5

230. G. Heinisch, B. Matuszczak, D. Rakowitz *Archiv der Pharmazie* **1997**, *7*, 207-210.
231. J. Chuanfei, L. Yong-Ju, H. Hongwu *Archiv der Pharmazie* **2011**, *11*, 741-744.
232. H.-J. Zhang, X. Qin, K. Liu, D.-D. Zhu, X.-M.-Wang, H.-L. Zhu *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5708-5715.

## Références

---

233. S. Karakus, S. Rollas *Il Farmaco* **2002**, *57*, 577-581.
234. P. Thanigaimalai, K.-C. Lee, V. K. Sharma, C. Joo, W.-J. Cho, E. Roh, Y. Kim, S.-H. Jung *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6824-6828.
235. R. M. Kumbhare, T. Dadmal, U. Kosurkar, V. Sridhar, J. V. Rao *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 453-455.
236. F. Lefranc, T. Mijatovic, Y. Kondo, S. Sauvage, I. Roland, O. Debeir, D. Krstic, V. Vasic, P. Gailly, S. Kondo, G. Blanco, R. Kiss *Neurosurgery* **2008**, *1*, 211-222.
237. F. Lefranc, R. Kiss *Neoplasia* **2008**, *3*, 198-206.
238. P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, G. Pairas, M. Sokovic, J. Glamoclija, C. Potamitis, A. Pitsas *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *4*, 1569-1583.
239. S. Chitra, N. Paul, S. Muthusubramanian, P. Manisankar, P. Yogeewari, D. Sriram *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4897-4903.
240. C. Kus, G. Ayhan-Kilcigil, S. Ozbey, F. Betül-Kaynak, M. Kaya, T. Coban, B. Can-Eke *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4294-4303.
241. A. Tahghighi, F. R. Marznaki, F. Kobarfard, S. Dastmalchi, J. S. Mojarrad, S. Razmi, S. K. Ardestani, S. Emami, A. Shafiee, A. Foroumadi *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2602-2608.
242. A. Husain, A. Naseer *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 47-54.
243. X.-H. Yang, L. Xiang, X. Li, T.-T. Zhao, H. Zhang, W.-P. Zhou, X.-M. Wang, H.-B. Gong, H.-L. Zhu *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *9*, 2789-2795.
244. J. K. Gupta, R. K. Yadav, R. Dudhe, P. K. Sharma *Int. J. of Pharm. Tech. Res.* **2010**, *2*, 1493-1507.
245. E. E. Oruc, S. Rollas, F. Kandemirli, N. Shvets, A. S. Dimoglo *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6760-6767.
246. A. T. Mavrova, D. Wesselinova, Y. A. Tsenov, P. Denkova *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 63-69.
247. J. Hoggarth *J. Chem. Soc.* **1949**, 1163.
248. G. Young, W. Eyre *J. Chem. Soc.* **1901**, *79*, 54.
249. S. C. De, S. K. Roy-Choudhury *J. Ind. Chem. Soc.* **1928**, *5*, 269.
250. D. Kumar, B. R. Vaddula, K.-H. Chang, K. Shah *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2320-2323.
251. H. B. Felise, S. I. Miller, T. Kline *Patent WO2009/137133*. **2009**.

## Références

---

252. B. Eriksson, G. Kurz, C. Hedberg, J. Westman *Patent WO2008/065409*. **2008**.
253. T. Mosmann *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55-63.
254. M. C. Brezak, M. Quaranta, M. O. Contour-Galcera, O. Lavergne, O. Mondesert, P. Auvray, P. G. Kasprzyk, G. P. Prevost, B. Ducommun *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 1378-1387.

# Publications



## Synthesis of Novel 2-Thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

Ismail Abdillahi, Germain Revelant, Yazid Datoussaid, Gilbert Kirsch\*

Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France

Fax +33(3)87325801; E-mail: kirsch@univ-metz.fr

Received 19 March 2010; revised 31 March 2010

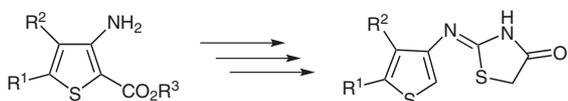
Dedicated to Professor Jan Bergman on the occasion of his retirement

**Abstract:** The preparation of new 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones from 3-aminothiophene-2-carboxylate using an easy four-step procedure is described.

**Key words:** 3-aminothiophene-2-carboxylate, ammonium thiocyanate, 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

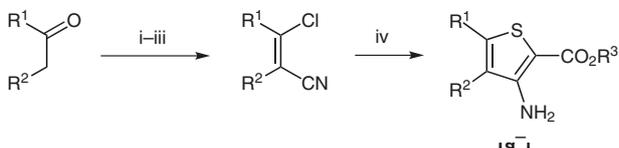
In continuation of our synthetic work with 3-amino-2-substituted thiophenes previously developed in our laboratory,<sup>1</sup> we propose here a new route to 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones. The synthesis has been devised to use this kind of heterocycle as a scaffold for preparing new biologically active compounds.

2-Heteroarylimino-1,3-thiazolidin-4-ones, in particular thiazolimino- and benzothiazolimino-types, have previously been described in the literature and used as scaffolds for preparing a range of antifungal and antibacterial compounds,<sup>2–4</sup> however, derivatives bearing a substituted thiophene as the aromatic ring are not yet known. We describe here their preparation from ethyl or methyl 3-aminothiophene-2-carboxylate, as shown in Scheme 1.



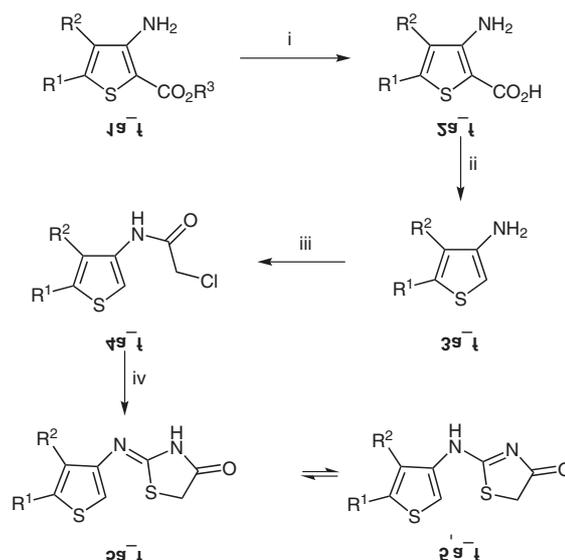
**Scheme 1** Synthesis of 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

The aminothiophene esters (**1a–f**) were synthesized from  $\beta$ -chloropropenitrile, which was obtained from  $\beta$ -chloropropenal as previously described (Scheme 2).<sup>5–13</sup>



**Scheme 2** Reagents and conditions: (i)  $\text{POCl}_3$ , DMF, 60 °C, 5 h; (ii) hydroxylamine chloride, EtOH; (iii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; (iv)  $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Et/Me}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF.

The various aminothiophene carboxylates were first saponified by refluxing with a solution of potassium hydroxide for four hours, and the amino acids obtained were decarboxylated using anhydrous oxalic acid<sup>14</sup> with excellent yields. We also observed that the decarboxylation of these compounds may occur during the saponification, in particular with the 3-amino-5-(*tert*-butyl)-2-thiophene-carboxylic acid, which will therefore not be described here. The chloroacetamides were then synthesized by reaction between the thiophenamines and chloroacetyl chloride in *N,N*-dimethylformamide. The target thiazolidinones were finally reached by heating chloroacetamides and ammonium thiocyanate in ethanol at reflux for three hours (Scheme 3; Table 1). The cyclization mechanism has already been described by Vicini.<sup>3</sup>

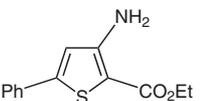
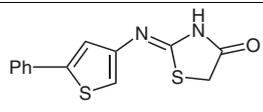
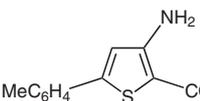
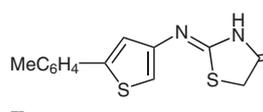
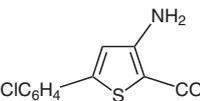
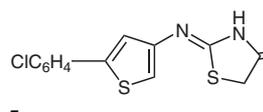
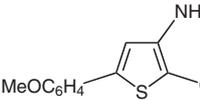
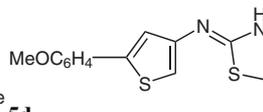
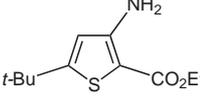
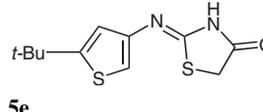
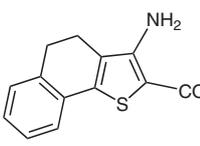
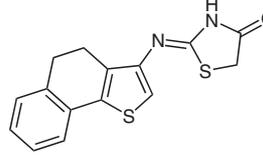


**Scheme 3** Reagents and conditions: (i) KOH, EtOH or MeOH, reflux, 4 h; (ii) Anhydrous oxalic acid, *i*-PrOH, 40 °C; (iii)  $\text{ClCOCH}_2\text{Cl}$ , anhydrous DMF, r.t., 2 h; (iv)  $\text{NH}_4\text{SCN}$ , EtOH, reflux, 3 h.

Thiazolidinone **5** could exist in the tautomeric form **5'**, however, a <sup>1</sup>H NMR study led us to consider that **5** is the only form existing. First, the high value of the shift of the NH proton led us to assume that the proton is in the vicinity of the carbonyl. Furthermore, the signal corresponding to the  $\text{CH}_2$  from the thiazolidinone ring appears as a doublet because of coupling with the NH, which is only possible in the first form. Finally, HMBC analysis showed that the hydrogen from the NH is only correlated with the

CH<sub>2</sub> carbon atom, and not with the aromatic carbon atoms from the thiophene ring, thus reinforcing the idea that the first form is favored.

**Table 1** 2-Thienylimino-1,3-tiazolidin-4-one Yields

Thiophene 1	Thiazolidinone 5	Yield (%)
		58
<b>5a</b>		
		48
<b>5b</b>		
		46
<b>5c</b>		
		90
<b>5d</b>		
		55
<b>5e</b>		
		77
<b>5f</b>		

The thiazolidinone scaffold will be used for structural modification on the nitrogen atom, and we intend to use the reactivity of the CH<sub>2</sub> group to introduce further diversity into the series.

Melting points were determined with a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded with a Bruker AC 250 MHz spectrometer in either CDCl<sub>3</sub> or DMSO-*d*<sub>6</sub>. Mass spectra were recorded with a MicroTof-Q 98. IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer FTIR Baragon 1000PC instrument equipped with Spectrum (Perkin-Elmer) software version 5.3.1.

#### Synthesis of Aminothiophenecarboxylic Acids (2a–f); General Procedure

To a stirred solution of the appropriate thiophene (30 mmol) in EtOH or MeOH (30 mL) was added a solution of KOH (4 equiv) in H<sub>2</sub>O (15 mL). The mixture was heated at reflux for 4 h and then the solvent was evaporated. The residue was poured into H<sub>2</sub>O (45 mL) and acidified to neutral pH with orthophosphoric acid. The precipitate was filtered, washed with H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) and petroleum ether (2 × 10 mL) and dried.

#### 3-Amino-5-phenyl-2-thiophenecarboxylic Acid (2a)

Yield: 81%; pale-brown solid; mp 103 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.78 (s, 1 H, CH), 7.39–7.41 (m, 3 H, 3 × CH), 7.59–7.61 (m, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 98.14, 116.20, 125.43, 128.90, 129.14, 132.92, 146.72, 155.04, 165.23.

#### 3-Amino-5-(4-methylphenyl)-2-thiophenecarboxylic Acid (2b)

Yield: 88%; pale-brown solid; mp 184 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.88 (s, 1 H, CH), 7.21 (d, *J* = 8 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.47 (d, *J* = 8 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.64, 96.82, 117.08, 124.59, 129.59, 131.35, 137.08, 141.51, 146.82, 162.09.

#### 3-Amino-5-(4-chlorophenyl)-2-thiophenecarboxylic Acid (2c)

Yield: 70%; pale-brown solid; mp 146 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.96 (s, 1 H, CH), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 116.77, 127.17, 129.14, 131.83, 133.34, 145.06, 154.94, 165.21.

#### 3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-thiophenecarboxylic Acid (2d)

Yield: 83%; pale-brown solid; mp 142 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.83 (s, 1 H, CH), 6.97 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.53 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 55.23, 114.50, 125.61, 125.98, 126.96, 146.65, 154.96, 159.79, 165.40.

#### 3-Amino-5,-6-dihydronaphtho[2',1',4,5]-2-thiophenecarboxylic Acid (2f)

Yield: 80%; green solid; mp 153 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.60–2.63 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.85–2.91 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.18–7.20 (m, 3 H, 3 × CH), 7.27–7.32 (m, 1 H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.44, 28.12, 97.73, 123.03, 127.02, 127.72, 128.16, 128.35, 130.10, 135.45, 138.92, 152.50, 165.80.

#### Synthesis of Thiophenamines (3a–f); General Procedure

To a stirred solution of the appropriate aminothiophenecarboxylic acid (20 mmol) in *i*-PrOH (20 mL) was added anhydrous oxalic acid (1 equiv). The reaction was stirred at 40 °C until CO<sub>2</sub> evolution subsided. The mixture was cooled to r.t. and Et<sub>2</sub>O (30 mL) was added. The precipitate was filtered, washed with petroleum ether (2 × 10 mL) and dried.

#### 5-Phenyl-3-thiophenamine (3a)

Yield: 99%; pale-brown solid; mp 164 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH), 6.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH), 7.26 (t, *J* = 7.25 Hz, 1 H, CH), 7.36 (t, *J* = 7.25 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.51 (d, *J* = 7.25 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 97.19, 117.55, 124.66, 127.25, 128.97, 134.07, 141.33, 147.12, 161.25.

#### 5-(4-Methylphenyl)-3-thiophenamine (3b)

Yield: 98%; pale-brown solid; mp 167 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.01 (s, 1 H, CH), 6.90 (s, 1 H, CH), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.62, 95.55, 116.99, 124.14, 129.48, 131.40, 136.58, 141.33, 147.91.

**5-(4-Chlorophenyl)-3-thiophenamine (3c)**

Yield: 97%; pale-brown solid; mp 196 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.03 (s, 1 H, CH), 6.96 (s, 1 H, CH), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 × CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 97.14, 118.03, 126.28, 128.93, 133.01, 139.77, 147.74, 162.**5-(4-Methoxyphenyl)-3-thiophenamine (3d)**

Yield: 98%; pale-green solid; mp 216 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.77 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 5.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH), 6.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH), 6.93 (d, *J* = 7.25 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.44 (d, *J* = 7.25 Hz, 2 H, 2 × CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 55.12, 95.46, 114.33, 116.5, 126, 126.9, 141.28, 147.38, 158.59, 161.94.**5-tert-Butyl-3-thiophenamine (3e)**

Yield: 52%; green solid; mp 145 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.25 (s, 9 H, 3 × CH<sub>3</sub>), 5.93 (s, 1 H, CH), 6.41 (s, 1 H, CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 31.6, 33.9, 95.2, 116.2, 141.4, 154.7.**5,6-Dihydronaphtho[2',1',4,5]-3-thiophenamine (3f)**

Yield: 90%; green solid; mp 168 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.02 (s, 1 H, CH), 7.08–7.21 (m, 4 H, 4 × CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 21, 28.1, 96.1, 121.8, 126.5, 126.8, 127.9, 129.4, 131.4, 134.1, 144.5, 161.6.**Synthesis of 2-Chloro-*N*-thienylacetamides (4a–f); General Procedure**

To a stirred solution of the appropriate aminothiophene (10 mmol) in anhydrous DMF (15 mL) was added dropwise using a syringe, chloroacetyl chloride (1.1 equiv). The mixture was stirred at 25 °C for 2 h and then poured into H<sub>2</sub>O. The precipitate was filtered, washed with H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) and petroleum ether (2 × 10 mL) and dried.

**2-Chloro-*N*-(5-phenyl-3-thienyl)acetamide (4a)**

Yield: 71%; pale-brown solid; mp 128 °C.

IR (KBr): 3271 (NH), 1651 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 4.24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 3 × CH), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 3 × CH), 10.71 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 43.01, 109.40, 117.34, 125.07, 127.91, 129.17, 133.27, 136.61, 141.65, 163.97.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>CINOS + H]<sup>+</sup> calcd: 252.0244; found: 252.0254.**2-Chloro-*N*-[5-(4-methylphenyl)-3-thienyl]acetamide (4b)**

Yield: 56%; green solid; mp 121 °C.

IR (KBr): 3285 (NH), 1653 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.21 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.17–7.20 (m, 2 H, 2 × CH), 7.24–7.26 (m, 1 H, CH), 7.45–7.48 (m, 2 H, 2 × CH), 8.49 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.7, 43, 108.8, 116.8, 125, 129.7, 130.7, 136.4, 136.5, 141.8, 163.9.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>CINOS + H]<sup>+</sup> calcd: 266.0401; found: 266.0400.**2-Chloro-*N*-[5-(4-chlorophenyl)-3-thienyl]acetamide (4c)**

Yield: 88%; brown solid; mp 135 °C.

IR (KBr): 3255 (NH), 1647 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 4.24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.43–7.48 (m, 3 H, 3 × CH), 7.55–7.63 (m, 3 H, 3 × CH), 10.73 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 43.33, 109.95, 117.92, 126.62, 129.13, 132.18, 132.31, 136.7, 140.22, 164.02.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NOS + H]<sup>+</sup> calcd: 285.9855; found: 285.9862.**2-Chloro-*N*-[5-(4-methoxyphenyl)-3-thienyl]acetamide (4d)**

Yield: 62%; pale-brown solid; mp 138 °C.

IR (KBr): 3287 (NH), 1658 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.76 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.21 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.27 (s, 1 H, CH), 7.43 (s, 1 H, CH), 7.50 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 × CH), 10.70 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 42.97, 61.56, 108.24, 114.52, 116.2, 125.96, 126.58, 136.67, 141.68, 159.06, 170.31.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>CINO<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> calcd: 282.0350; found: 282.0356.**2-Chloro-*N*-(5-tert-butyl-3-thienyl)acetamide (4e)**

Yield: 77%; pale-brown solid; mp 136 °C.

IR (KBr): 3278 (NH), 1648 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.28 (s, 9 H, 3 × CH<sub>3</sub>), 4.16 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.84 (s, 1 H, CH), 7.28 (s, 1 H, CH), 10.53 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 33.9, 38.7, 43, 106.5, 116.1, 134.9, 155.2, 163.7.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>CINOS + H]<sup>+</sup> calcd: 232.0557; found: 232.0564.**2-Chloro-*N*-(5,6-dihydronaphtho[2',1',4,5]-3-thienyl)acetamide (4f)**

Yield: 73%; green solid; mp 146 °C.

IR (KBr): 3276 (NH), 1653 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.34 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.18–7.31 (m, 4 H, 4 × CH), 7.60 (s, 1 H, CH), 9.96 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 21.4, 27.9, 43, 110.7, 122.2, 127, 127.2, 128, 130.6, 133.7, 133.8, 133.9, 134.3, 164.6.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>CINOS + H]<sup>+</sup> calcd: 278.0401; found: 278.0414.**Synthesis of Thiazolidinones (5a–f); General Procedure**

To a stirred solution of the appropriate acetamide (5 mmol) in EtOH (20 mL) was added ammonium thiocyanate (1 equiv). The mixture was heated at reflux for 3 h and allowed to stand overnight. The precipitate was filtered, washed with H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) and petroleum ether (2 × 10 mL) and dried.

**2-[(5-Phenyl-3-thienyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5a)**

Yield: 58%; pale-brown solid; mp 197 °C.

IR (KBr): 3060 (NH), 1602 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 4.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.01 (s, 1 H, CH), 7.27–7.46 (m, 4 H, 4 × CH), 7.58–7.63 (m, 2 H, 2 × CH), 11.55 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 34.95, 111.29, 117.49, 120.29, 124.99, 129.11, 133.06, 136.98, 142.26, 177.54, 187.96.

HRMS (APCI):  $m/z$  [ $C_{13}H_{10}N_2OS_2 + H$ ]<sup>+</sup> calcd: 275.0307; found: 275.0312.

**2-[[5-(4-Methylphenyl)-3-thienyl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5b)**

Yield: 48%; green solid; mp 250 °C.

IR (KBr): 2919 (NH), 1614 (C=O)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.01 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.96 (s, 1 H, CH), 7.19–7.24 (m, 2 H, 2 × CH), 7.41–7.55 (m, 3 H, 3 × CH), 11.53 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 20.7, 34.92, 110.7, 117, 119.7, 125, 129.7, 130.5, 137.5, 142.4, 177.4, 187.8.

HRMS (APCI):  $m/z$  [ $C_{14}H_{12}N_2OS_2 + H$ ]<sup>+</sup> calcd: 289.0464; found: 289.0474.

**2-[[5-(4-Chlorophenyl)-3-thienyl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5c)**

Yield: 46%; pale-brown solid; mp 280 °C.

IR (KBr): 3119 (NH), 1619 (C=O)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 4.02 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.03 (s, 1 H, CH), 7.30 (s, 1 H, CH), 7.43–7.49 (m, 2 H, 2 × CH), 7.61–7.65 (m, 2 H, 2 × CH), 11.67 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 39.63, 111.83, 120.97, 126.84, 129.16, 131.98, 132.50, 137.06, 141.30, 177.77, 187.92.

HRMS (APCI):  $m/z$  [ $C_{13}H_9ClN_2OS_2 + H$ ]<sup>+</sup> calcd: 308.9918; found: 308.9925.

**2-[[5-(4-Methoxyphenyl)-3-thienyl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5d)**

Yield: 90%; orange solid; mp 219 °C.

IR (KBr): 3102 (NH), 1610 (C=O)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.76 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.02 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.92–7.00 (m, 2 H, 2 × CH), 7.14 (s, 1 H, CH), 7.33 (s, 1 H, CH), 7.51–7.56 (m, 2 H, 2 × CH), 11.75 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 18.45, 55.18, 110.12, 114.47, 119.07, 126.07, 126.53, 136.77, 142.31, 159.06, 177.47, 187.98.

HRMS (ESI):  $m/z$  [ $C_{14}H_{12}N_2O_2S_2 + Na$ ]<sup>+</sup> calcd: 327.0232; found: 327.0247.

**2-[(5-*tert*-Butyl-3-thienyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5e)**

Yield: 55%; green solid; mp 167 °C.

IR (KBr): 2955 (NH), 1603 (C=O)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.30 (s, 9 H, 3 × CH<sub>3</sub>), 4.00 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.96 (s, 1 H, CH), 7.42 (s, 1 H, CH), 11.35 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 32.09, 34.1, 108.5, 116.2, 118.8, 135.4, 156, 171, 187.86.

HRMS (ESI):  $m/z$  [ $C_{11}H_{14}N_2OS_2 + Na$ ]<sup>+</sup> calcd: 277.0440; found: 277.0440.

**2-[(5,6-Dihydronaphtho[2',1',4,5]-3-thienyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5f)**

Yield: 74%; green solid; mp 100 °C.

IR (KBr): 2970 (NH), 1633 (C=O)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.57 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.98 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.93 (s, 1 H, CH), 7.13–7.35 (m, 4 H, 4 × CH), 11.76 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 21.56, 28.04, 34.71, 121.99, 122.15, 127.02, 127.19, 128.12, 130.77, 132.82, 134.24, 134.43, 134.86, 175.74.

HRMS (ESI):  $m/z$  [ $C_{15}H_{12}N_2OS_2 + Na$ ]<sup>+</sup> calcd: 323.0283; found: 323.0281.

## Acknowledgment

I.A. thanks EGIDE for financial support. We are grateful to V. Poddig for NMR studies and A. Crepet for IR analysis.

## References

- (1) (a) Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5261. (b) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 2153.
- (2) Omar, K.; Geronikaki, A.; Zoumpoulakis, P.; Camoutsis, C.; Sokovic, M.; Ciric, C.; Glamoclija, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 426.
- (3) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3859.
- (4) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Zani, F.; Dearden, J.; Hewitt, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3714.
- (5) (a) Vilsmeier, A.; Haack, A. A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119. (b) Arnold, Z.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1958**, *23*, 452.
- (6) Ren, W.-Y.; Rao, K.; Kein, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1757.
- (7) Vega, S.; Gil, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1757.
- (8) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 275.
- (9) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 276.
- (10) Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915.
- (11) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1979**, 241.
- (12) Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis* **2002**, 1096.
- (13) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, S. *Synthesis* **2007**, 1027.
- (14) Barker, J. M.; Wood, M. L.; Huddleston, P. R. *Synth. Commun.* **1995**, *5*, 3729.

# Synthesis of Novel N-Substituted 2-(Hetero)arylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

Germain Revelant, Stéphanie Hesse,\* Gilbert Kirsch

Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France

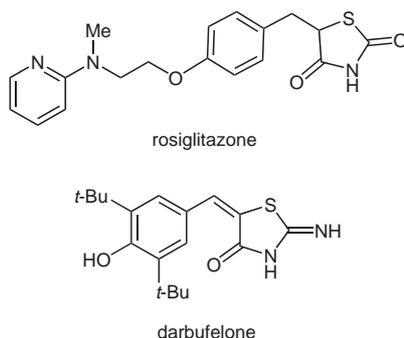
Fax +33(3)87325801; E-mail: hesse@univ-metz.fr

Received 2 June 2010; revised 15 June 2010

**Abstract:** The preparation of new N-substituted 2-arylimino-1,3-thiazolidin-4-ones from 5-substituted-3-aminothiophenes using an easy three-step procedure is described.

**Key words:** 5-substituted 3-aminothiophenes, isothiocyanates, thioureas, N-substituted 1,3-thiazolidin-4-ones

Thiazolidinone moiety belongs to an important family of heterocyclic scaffold,<sup>1</sup> as evidenced by the common structural motif with the glitazone class of PPAR- $\gamma$  agonists (e.g., rosiglitazone). 2-Imino-4-thiazolidinones have also been investigated for their pharmacological properties. For example, darbufelone shows anti-inflammatory activity (Figure 1).<sup>2</sup> 2-Heteroarylimino-1,3-thiazolidin-4-ones, especially thiazolylimino and benzothiazolylimino derivatives, were described as antifungal or antibacterial compounds.<sup>3,4</sup>

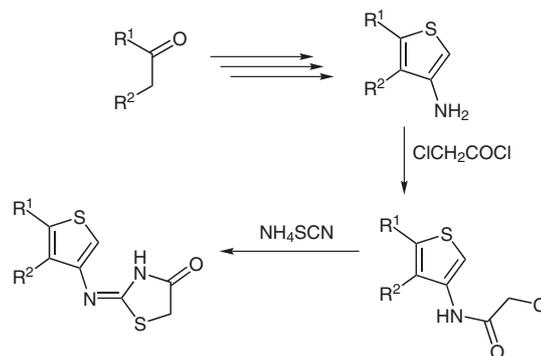


**Figure 1** Rosiglitazone and darbufelone

A common pathway for the synthesis of iminothiazolidinones relies on the cyclization of thiourea derivatives with  $\alpha$ -halo esters or acids in polar solvents in the presence of an inorganic base.<sup>5</sup> Alternatively, these compounds can be synthesized starting from thioureas with a *gem*-dicyano epoxide<sup>6</sup> or from thioureas with an aldehyde in the presence of chloroform.<sup>7</sup>

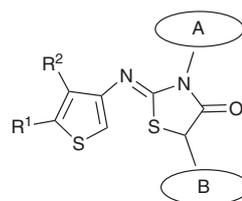
Since many years, our lab has developed methodologies in heterocyclic chemistry; especially, we have worked on the synthesis and functionalization of polysubstituted thiophenes.<sup>8</sup> Recently, the preparation of 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones using Vicini's procedure has been

described.<sup>4</sup> 3-aminothiophenes were transformed into the corresponding chloroacetamide derivatives and reacted with ammonium thiocyanate (Scheme 1).<sup>9</sup>



**Scheme 1**

In our ongoing project to study 2-aryliminothiazolidinones as PPAR- $\gamma$  agonists, we were also interested in introducing more diversity on this core (especially region A, Figure 2). However, the precedent pathway does not enable a substitution on the nitrogen atom. We, therefore, describe here the preparation of N-substituted 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones starting from 3-aminothiophenes via thienylthioureas (Scheme 2).



**Figure 2** Regions A and B of 2-aryliminothiazolidinones

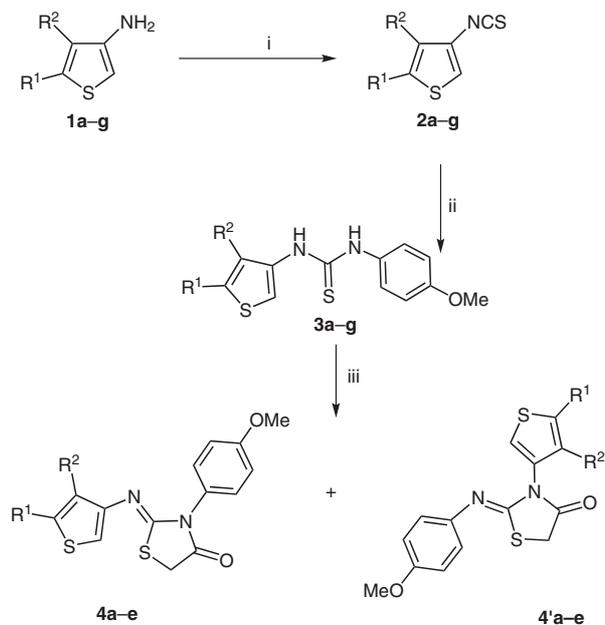
Several aminothiophenes and two aminobenzo[*b*]thiophenes were first treated with thiophosgene in the presence of sodium bicarbonate to give the corresponding isothiocyanates<sup>10</sup> in good yields (58–80%). These highly reactive compounds were next stirred with a primary amine (*p*-anisidine in our case) in anhydrous dichloromethane to yield the thioureas (35–78%). The cyclization to thiazolidinones was performed by refluxing the thiourea and ethyl chloroacetate in the presence of dry sodium acetate in anhydrous *N,N*-dimethylformamide<sup>11</sup> (Scheme 2).

SYNTHESIS 2010, No. 19, pp 3319–3324

Advanced online publication: 22.07.2010

DOI: 10.1055/s-0030-1257867; Art ID: Z14110SS

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York



**Scheme 2** Reagents and conditions: i.  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.t., 2 h; ii. *p*-anisidine, anhyd  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t., 18 h; iii.  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOAc}$ , anhyd DMF, reflux, 24 h.

The first two steps gave only the targeted compounds **2** and **3** with high purity (no purification needed), but as it might be expected, condensation of the thiourea **3** with ethyl chloroacetate provided **4** as a mixture of two regioisomers. It has been shown that, for unsymmetrical thioureas, the regioselectivity in cyclization was influenced by electronic factors that predispose electron-withdrawing substituents to maintain conjugative stabilization with the imine nitrogen. It was reported in literature<sup>12</sup> that a thiourea bearing one aryl and one alkyl substituent gave the more stable arylimino isomer. Ottana et al. have also noted that the nature of the solvent used in the cyclization step as well as the reaction time may modify the ratio between the two isomers.<sup>13</sup> In this study, the thienylaryliminothioureas always led to the two regioisomers **4** and **4'** without particular selectivity whatever the conditions used

(Table 1). In spite of their structural proximity, these compounds could be separated by chromatography on silica gel using a convenient eluting system. We have noticed that regioisomers **4a–e** were always solid compounds whereas regioisomers **4'a–e** (which were the first one to be eluted) were always oils. However, the two regioisomers obtained from the benzothienyl thioureas **3f** and **3g** were structurally too near to be separated (same spot on TLC) and are not described here.

We then performed NMR studies to define the structure of each product. Most of the time, when alkyl aryl ureas were cyclized, identification of the two regioisomers was based on HMBC correlation<sup>5c</sup> or on important changes in chemical shifts.<sup>13</sup> In our case, one phenyl and one thienyl group are present on the thiazolidinone ring so that it is difficult to distinguish the protons or carbons of the thiazolidinone ring from those of the substituents. Indeed, <sup>1</sup>H NMR spectra of the two isomers **4** and **4'** were almost the same with only some very small differences on few chemical shifts. The <sup>13</sup>C NMR spectra showed more significant differences with a modification of the global distribution of the signals. We also tried to use the spectra from compounds synthesized in our previous work<sup>9</sup> (i.e., 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones without substituent on nitrogen) to assign the correct structure to each isomer. By comparing the <sup>13</sup>C NMR spectra of our compounds **4** and **4'** with those previously obtained for molecules without substitution on the nitrogen, we noticed a lot of similarities only with one of the two spectra. It led us to consider that it corresponds to the *N*-(4-methoxyphenyl) compound **4**. The same comparison for each couple of isomers **a–e** enabled us to assign the spectra to each structure and to characterize all the products. Moreover, to be sure of our structure's assignment, we performed an alternative synthesis of compound **4b**. This pathway establishes the structure of **4b** in an unambiguous fashion (Scheme 3). *p*-Anisidine was reacted with chloroacetyl chloride to give compound **5**. Condensation of **5** with thienyl isothiocyanate **2b** allowed formation of **4b** in 30% yield.

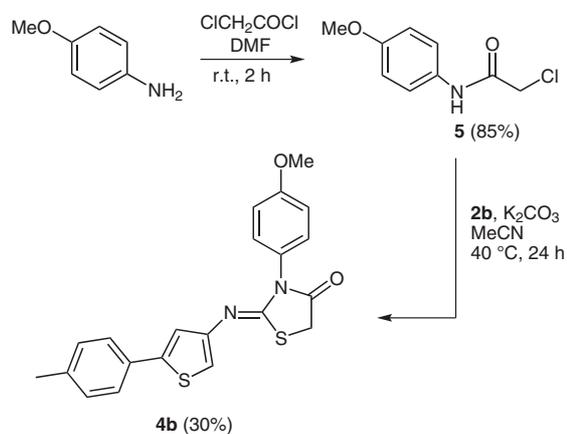
**Table 1** *N*-Aryl-2-arylimino-1,3-thiazolidin-4-ones Prepared

Thiophene <b>1</b>	Thiazolidinone <b>4</b>	Yield (%)	Thiazolidinone <b>4'</b>	Yield (%)
		22		32
		46		30

**Table 1** N-Aryl-2-arylimino-1,3-thiazolidin-4-ones Prepared (continued)

Thiophene 1	Thiazolidinone 4	Yield (%)	Thiazolidinone 4'	Yield (%)
		45		25
		30		30
		30		10
		— <sup>a</sup>		— <sup>a</sup>
		— <sup>a</sup>		— <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Compounds **4f** and **4'f** (as well as compounds **4g** and **4'g**) could not be separated by column chromatography.

**Scheme 3**

Structural modifications of the CH<sub>2</sub> group of the thiazolidinone moiety (region B of Figure 2) are currently under investigation and evaluation of their biological activity will be reported in due course.

Melting points were determined on a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a AC Bruker 250 MHz spectrometer in CDCl<sub>3</sub> or DMSO-*d*<sub>6</sub>. Mass spectra were recorded on a MicroTof-Q 98 spectrometer. IR spectra were

recorded on a Perkin-Elmer FTIR Baragon 1000PC spectrometer equipped with the Spectrum (Perkin-Elmer) software version 5.3.1.

3-Aminothiophenes **1a–e** were synthesized from β-chloroacrylonitrile, prepared from β-chloropropenal, as described previously.<sup>9</sup> 3-Aminobenzo[*b*]thiophenes **1f–g** were synthesized by the same way starting from the commercially available 2-chlorobenzonitriles.<sup>14</sup> Petroleum ether (PE) used refers to the fraction boiling in the range 35–60 °C.

#### Isothiocyanatothiophenes 2a–g; General Procedure

To a stirred mixture of NaHCO<sub>3</sub> (10 mmol) in CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (8:6 mL) was added CCl<sub>4</sub> (575 mg, 5 mmol), followed by dropwise addition of a solution of the corresponding aminothiophene **1** (5 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (15 mL). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. The layers were separated and the organic layer was washed with H<sub>2</sub>O (15 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), and evaporated. The residue was poured into PE (15 mL), filtered, and evaporated.

#### 3-Isothiocyanato-5-phenylthiophene (2a)

Yield: 40%; green solid; mp 58 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.40 (m, 3 H, 3 CH), 7.66 (m, 3 H, 3 CH), 7.77 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 121.2, 121.3, 125.2, 126.3, 128.5, 129.2, 132.4, 132.9, 143.5.

HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 218.0093; found: 218.0117.

**3-Isothiocyanato-5-(4-methylphenyl)thiophene (2b)**

Yield: 58%; brown solid; mp 56 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 2 CH), 7.52 (s, 1 H, CH), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 2 CH), 7.70 (s, 1 H, CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.7, 120.5, 120.7, 123.1, 125.1, 126.3, 129.6, 132.8, 138.1, 143.7.HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 232.0249; found: 232.0220.**5-(4-Chlorophenyl)-3-isothiocyanatothiophene (2c)**

Yield: 60%; green solid; mp 86 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.48 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 CH), 7.68 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 CH), 7.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH), 7.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 121.7, 121.8, 126.5, 126.9, 129.1, 131.3, 132.9, 133.2, 142.1.HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>ClNS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 251.9703; found: 251.9719.**3-Isothiocyanato-5-(4-methoxyphenyl)thiophene (2d)**

Yield: 80%; brown solid; mp 105 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.79 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 CH), 7.51 (s, 1 H, CH), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 CH), 7.66 (s, 1 H, CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 55.2, 114.5, 119.9, 120.1, 125.1, 125.2, 126.2, 126.6, 143.6, 159.5.HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NOS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 248.0198; found: 248.0209.**3-Isothiocyanato-4,5-dihydronaphtho[1,2-*b*]thiophene (2e)**

Yield: 62%; orange oil.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.21–7.38 (m, 4 H, 4 CH), 7.67 (s, 1 H, CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 21.5, 28.3, 117.1, 122.5, 126.5, 127.3, 127.8, 128.5, 130.4, 133.5, 134.5, 136.3.HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 244.0249; found: 244.0281.**3-Isothiocyanato-5-nitrobenzo[*b*]thiophene (2f)**

Yield: 60%; green solid; mp 179 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.26 (s, 1 H, CH), 8.26–8.29 (m, 1 H, CH), 8.36 (d, *J* = 8.75 Hz, 1 H, CH), 8.56 (d, *J* = 2 Hz, 1 H, CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 115.9, 119.7, 125.2, 127.4, 131.7, 133.9, 134.4, 143.3, 144.7.HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 235.9709; found: 235.9712.**3-Isothiocyanatobenzol[*b*]thiophene (2g)**

Yield: 36%; orange solid; mp 175 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.47–7.58 (m, 2 H, 2 CH), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, CH), 8.02 (s, 1 H, CH), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 120.2, 120.6, 123.4, 123.8, 124.2, 125.5, 125.9, 133.5, 137.2.HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>NS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 190.9858; found: 190.9858.**Thioureas 3a–g; General Procedure**To a stirred solution of the appropriate isothiocyanate **2** (2 mmol) in anhyd CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) was added *p*-anisidine (246 mg, 2 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 16 h. PE (6 mL) was added and then the precipitate was filtered, washed, with H<sub>2</sub>O (10 mL) and PE (10 mL), and dried.***N*-(4-Methoxyphenyl)-*N'*-(5-phenyl-3-thienyl)thiourea (3a)**

Yield: 75%; grey solid; mp 149 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.90 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 CH), 7.29–7.33 (m, 3 H, 3 CH), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 2 H, 2 CH), 7.52 (s, 1 H, CH), 7.58–7.61 (m, 3 H, 3 CH), 9.56 (s, 1 H, NH), 9.78 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 55.1, 112.2, 113.6, 120.6, 124.9, 126.1, 127.7, 129.1, 131.9, 133.5, 138.1, 140.7, 156.6, 179.2.HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 341.0777; found: 341.0785.***N*-(4-Methoxyphenyl)-*N'*-[5-(4-methylphenyl)-3-thienyl]thiourea (3b)**

Yield: 45%; pale brown solid; mp 152 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, 2 CH), 7.21 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, 2 CH), 7.31 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, 2 CH), 7.46 (s, 1 H, CH), 7.48 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, 2 CH), 7.58 (s, 1 H, CH), 9.61 (s, 1 H, NH), 9.84 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.7, 55.2, 111.6, 113.6, 119.9, 124.8, 126.1, 129.6, 130.7, 132.0, 137.1, 138.1, 140.8, 156.5, 179.2.HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 355.0933; found: 355.0940.***N*-[5-(4-Chlorophenyl)-3-thienyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl)thiourea (3c)**

Yield: 70%; pale brown solid; mp 167 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, 2 CH), 7.30 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, 2 CH), 7.46 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, 2 CH), 7.56 (s, 1 H, CH), 7.60–7.63 (m, 3 H, 3 CH), 9.58 (s, 1 H, NH), 9.78 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 55.1, 112.9, 113.6, 121.2, 126.1, 126.6, 129.1, 131.9, 132.1, 132.4, 138.3, 139.3, 156.6, 179.3.HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 371.0882; found: 371.0875.***N*-(4-Methoxyphenyl)-*N'*-[5-(4-methoxyphenyl)-3-thienyl]thiourea (3d)**

Yield: 48%; pale brown solid; mp 176 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, 2 CH), 6.97 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, 2 CH), 7.30 (d, *J* = 9 Hz, 2 H, 2 CH), 7.39 (s, 1 H, CH), 7.52 (m, 3 H, 3 CH), 9.55 (s, 1 H, NH), 9.78 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 54.8, 55.2, 111.1, 113.6, 114.5, 119.4, 126.0, 126.2, 132.0, 137.9, 140.8, 156.5, 158.9, 179.2.HRMS (APCI): *m/z* calcd for [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 375.0387; found: 375.0392.***N*-(4-Methoxyphenyl)-*N'*-(4,5-dihydronaphtho[1,2-*b*]-3-thienyl)thiourea (3e)**

Yield: 90%; brown solid; mp 136 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 CH), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 CH), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz,

2 H, 2 CH), 7.29 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, 2 CH), 9.29 (s, 1 H, NH), 9.60 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 22.0, 27.9, 55.2, 113.6, 121.9, 126.0, 126.1, 127.0, 127.1, 128.1, 130.9, 132.1, 133.6, 133.8, 134.3, 135.9, 156.5, 180.1$ .

HRMS (APCI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$ : 367.0933; found: 367.0933.

**N-(4-Methoxyphenyl)-N'-(5-nitrobenzo[*b*]-3-thienyl)thiourea (3f)**

Yield: 78%; brown solid; mp 197 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.74$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.38 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H, 2 CH), 8.18–8.30 (m, 3 H, 3 CH), 8.72 (s, 1 H, CH), 9.88 (s, 1 H, NH), 9.96 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 55.2, 113.7, 116.7, 118.6, 120.7, 124.5, 125.9, 131.8, 132.1, 134.6, 143.5, 144.6, 156.7, 180.1$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 382.0291; found: 382.0299.

**N-(Benzo[*b*]-3-thienyl)-N'-(4-methoxyphenyl)thiourea (3g)**

Yield: 40%; brown solid; mp 136 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.72$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.35–7.44 (m, 3 H, 3 CH), 7.81–8.03 (m, 2 H, 2 CH), 9.77 (s, 1 H, NH), 9.80 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 60.4, 118.8, 119.8, 126.3, 128.3, 129.2, 129.9, 131.4, 136.3, 137.3, 139.9, 142.6, 161.8, 185.4$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 337.0440; found: 337.0466.

**Thiazolidin-4-ones 4a–e and 4'a–e; General Procedure**

To a stirred solution of the appropriate thiourea **3** (0.5 mmol) and NaOAc (205 mg, 2.5 mmol) in anhyd DMF (6 mL) was added ethyl chloroacetate (123 mg, 1 mmol) dropwise via a syringe. The mixture was refluxed overnight, cooled to r.t., and then poured into H<sub>2</sub>O (25 mL). The mixture was extracted with EtOAc (2 × 10 mL), the combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>), and evaporated. The two isomers were separated by chromatography on silica gel (cyclohexane–EtOAc, 7:3) (Table 1).

**3-(4-Methoxyphenyl)-2-[(5-phenyl-3-thienyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (4a)**

Yield: 22%; orange solid; mp 123 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.84$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.74 (d,  $J = 1$  Hz, 1 H, CH), 7.01–7.07 (m, 3 H, 3 CH), 7.27–7.39 (m, 5 H, 5 CH), 7.57 (d,  $J = 6.75$  Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 32.9, 55.4, 110.5, 114.7, 119.8, 121.9, 125.5, 127.7, 128.9, 128.9, 134.1, 143.8, 146.9, 155.8, 159.7, 171.6$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 403.0545; found: 403.0558.

**2-[(4-Methoxyphenyl)imino]-3-(5-phenyl-3-thienyl)-1,3-thiazolidin-4-one (4'a)**

Yield: 32%; orange oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.79$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.87–6.91 (m, 4 H, 4 CH), 7.29–7.40 (m, 3 H, 3 CH), 7.46 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.59 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 32.5, 55.5, 114.5, 121.2, 121.4, 121.9, 125.8, 127.9, 128.9, 131.8, 133.8, 141.1, 143.5, 156.8, 167.8, 170.3$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 403.0545; found: 403.0549.

**3-(4-Methoxyphenyl)-2-[5-(4-methylphenyl)-3-thienyl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (4b)**

Yield: 46%; pale brown solid; mp 183 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.36$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.70 (s, 1 H, CH), 7.02–7.05 (m, 3 H, 3 CH), 7.17 (d,  $J = 7.75$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.28 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.46 (d,  $J = 7.75$  Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.2, 32.9, 60.4, 109.9, 114.7, 119.4, 125.4, 127.3, 129.1, 129.5, 131.4, 137.6, 143.9, 146.8, 155.7, 159.7, 171.6$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 417.0702; found: 417.0707.

**2-[(4-Methoxyphenyl)imino]-3-[5-(4-methylphenyl)-3-thienyl]-1,3-thiazolidin-4-one (4'b)**

Yield: 30%; yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.36$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.70 (s, 1 H, CH), 7.02–7.05 (m, 3 H, 3 CH), 7.17 (d,  $J = 7.75$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.28 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.46 (d,  $J = 7.75$  Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.2, 32.5, 55.4, 114.4, 120.7, 120.9, 121.9, 125.7, 129.6, 131.1, 131.7, 137.9, 141.1, 143.7, 153.9, 156.8, 170.9$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 417.0702; found: 417.0706.

**2-[(5-(4-Chlorophenyl)-3-thienyl)imino]-3-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazolidin-4-one (4c)**

Yield: 45%; pale brown solid; mp 155 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.74$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.75 (d,  $J = 1.25$  Hz, 1 H, CH), 7.01–7.05 (m, 3 H, 3 CH), 7.28 (d,  $J = 8.75$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.32 (d,  $J = 8.75$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.48 (d,  $J = 8.75$  Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 32.9, 55.5, 110.8, 114.3, 120.3, 127.0, 127.3, 129.1, 129.5, 132.7, 133.5, 142.4, 147.0, 155.1, 159.8, 171.5$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 437.0156; found: 437.0172.

**3-[5-(4-Chlorophenyl)-3-thienyl]-2-[(4-methoxyphenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (4'c)**

Yield: 25%; orange oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.74$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.89–6.91 (m, 4 H, 4 CH), 7.35 (d,  $J = 8.75$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.44 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, CH), 7.50 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, CH), 7.52 (d,  $J = 8.75$  Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 32.5, 55.4, 114.5, 121.6, 121.9, 127.1, 129.1, 131.9, 132.3, 133.8, 141.0, 142.1, 153.8, 156.8, 167.4, 170.8$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 437.0156; found: 437.0173.

**3-(4-Methoxyphenyl)-2-[[5-(4-methoxyphenyl)-3-thienyl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (4d)**

Yield: 30%; orange solid; mp 142 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.82$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.67 (d,  $J = 1.25$  Hz, 1 H, CH), 6.86–6.95 (m, 3 H, 3 CH), 7.03 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.28 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.49 (d,  $J = 9$  Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32.9, 55.4, 55.7, 109.5, 114.3, 114.8, 118.8, 121.9, 126.7, 127.2, 129.1, 143.7, 146.8, 155.6, 159.3, 159.7, 171.6$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 433.0651; found: 433.0661.

**3-[5-(4-Methoxyphenyl)-3-thienyl]-2-[(4-methoxyphenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (4'd)**

Yield: 30%; orange oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.79$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.89–6.93 (m, 6 H, 6 CH), 7.32 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, CH), 7.40 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, CH), 7.51 (d,  $J = 8.85$  Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32.7, 55.3, 55.4, 114.3, 114.9, 120.2, 120.5, 121.9, 126.8, 127.2, 131.6, 141.1, 143.9, 153.9, 156.8, 159.5, 170.9$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 433.0651; found: 433.0670.

**3-(4-Methoxyphenyl)-2-[(4,5-dihydronaphtho[1,2-*b*]-3-thienyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (4e)**

Yield: 30%; yellow solid; mp 92 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.58$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.66 (s, 1 H, CH), 7.04 (d,  $J = 9.25$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.16–7.21 (m, 3 H, 3 CH), 7.30 (d,  $J = 9.25$  Hz, 2 H, 2 CH), 7.36 (m, 1 H, CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.9, 28.8, 32.9, 55.5, 108.0, 114.7, 122.5, 126.9, 126.9, 127.3, 128.0, 129.0, 131.6, 132.7, 134.9, 136.0, 144.7, 156.0, 159.7, 171.6$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 429.0702; found: 429.0703.

**2-[(4-Methoxyphenyl)imino]-3-(4,5-dihydronaphtho[1,2-*b*]-3-thienyl)-1,3-thiazolidin-4-one (4'e)**

Yield: 10%; yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.69$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.86 (s, 4 H, 4 CH), 7.16–7.22 (m, 3 H, 3 CH), 7.28 (s, 1 H, CH), 7.35–7.39 (m, 1 H, CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.7, 28.6, 32.7, 55.4, 114.3, 120.7, 121.9, 122.5, 126.9, 127.3, 128.0, 130.7, 131.1, 133.9, 134.6, 136.6, 141.0, 153.3, 156.8, 170.8$ .

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$ : 429.0702; found: 429.0712.

## Acknowledgment

We are grateful to I. Abdillahi for providing the starting compounds and V. Poddig for NMR studies.

## References

- (1) Singh, S. P.; Parmar, S. S.; Raman, K.; Stenberg, V. I. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 175.
- (2) (a) Unangst, P. C.; Connor, D. T.; Cetenko, W. A.; Sorenson, R. J.; Kostlan, C. R.; Sircar, J. C.; Wright, C. D.; Schrier, D. J.; Dyer, R. D. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 322. (b) Johnson, A. R.; Marletta, M. A.; Dyer, R. D. *Biochemistry* **2001**, *40*, 7736.
- (3) Omar, K.; Geronikaki, A.; Zoumpoulakis, P.; Camoutsis, C.; Sokovic, M.; Ciric, C.; Glamoclija, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 426.
- (4) (a) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3859. (b) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Zani, F.; Dearden, J.; Hewitt, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3714.
- (5) (a) Najer, H.; Guidicelli, R.; Morel, C.; Menin, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1018. (b) Harnden, M. R.; Wright, N. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1012. (c) Sedlák, M.; Hejtmánková, L.; Hanusek, J.; Macháček, V. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1105. (d) Klika, K. D.; Janovec, L.; Imrich, J.; Suchár, G.; Kristian, P.; Sillanpää, R.; Pihlaja, K. *Eur. J. Chem.* **2002**, 1248. (e) St-Laurent, D. R.; Gao, Q.; Wu, D.; Serrano-Wu, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1907.
- (6) Majcen le Maréchal, A.; Robert, A.; Leban, I. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 453.
- (7) Blanchet, J.; Zhu, Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4449.
- (8) (a) Thomae, D.; Perspicace, E.; Henryon, D.; Xu, Z.; Schneider, S.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10453. (b) Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5261. (c) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 2153.
- (9) Abdillahi, A.; Revelant, G.; Datoussaid, Y.; Kirsch, G. *Synthesis* **2010**, 2543 and references cited therein for the synthesis of 3-aminothiophenes.
- (10) Santagati, A.; Longmore, J.; Guccione, S.; Langer, T.; Tonnel, E.; Modica, M.; Santagati, M.; Monsù Scolaro, L.; Russo, F. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 973.
- (11) Zhou, H.; Wu, S.; Zhai, S.; Liu, A.; Sun, Y.; Li, R.; Zhang, Y.; Ekins, S.; Swaan, P. W.; Fang, B.; Zhang, B.; Yan, B. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1242.
- (12) Mandhare, P. N.; Rindhe, S. S.; Patil, L. R.; Mane, R. A. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *12*, 209.
- (13) Ottana, R.; Maccari, R.; Barreca, M. L.; Bruno, G.; Rotondo, A.; Rossi, A.; Chiricosta, G.; Di Paola, R.; Sautebin, L.; Cuzzocrea, S.; Vigorita, M. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4243.
- (14) Abdillahi, I.; Kirsch, G. *Synthesis* **2010**, 1428.

# Microwave-Assisted Synthesis of 5-Substituted 2-Aminothiophenes Starting from Arylactaldehydes

Germain Revelant, Sandrine Dunand, Stéphanie Hesse,\* Gilbert Kirsch

Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France

Fax +33(3)87325801; E-mail: hesse@univ-metz.fr

Received 29 April 2011; revised 29 June 2011

**Abstract:** An easy three-step pathway for the synthesis of arylactaldehydes from the corresponding carboxylic acids in very high yields is described. Their use as precursors of 5-substituted-2-aminothiophenes is illustrated via a microwave-assisted Gewald reaction. This method allows obtaining the expected compounds in a shorter time and with better yields and purities than the classical procedures.

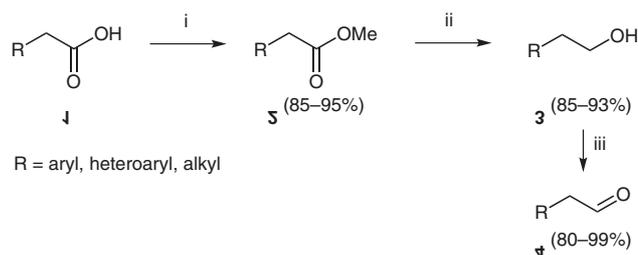
**Key words:** Gewald reaction, 5-substituted-2-aminothiophenes, microwave, arylactaldehydes

Thiophene and its derivatives are leading scaffolds in heterocyclic chemistry. They show various properties and could be found in a number of interesting compounds, from dyes to pharmacologically active substances.<sup>1</sup> For example, in the last year substituted 2-aminothiophene derivatives were described as GluR6-antagonists.<sup>2</sup> Substituted 2-amidothiophenes were studied as JNK inhibitors<sup>3</sup> whereas 2-thienylureas have exhibited good potency and excellent selectivity for S6K over a panel of 43 kinases.<sup>4</sup>

Since a few years, our team is interested in the synthesis and reactivity of heterocyclic analogues of anthranil-esters and anthranilonitriles.<sup>5</sup> These compounds were already used to synthesize, among others, analogues of tacrine<sup>6</sup> and a new series of thienopyrimidinones.<sup>7,8</sup> In our ongoing projects, particular interest has been shown in the synthesis of 2-amino-5-arylthiophenes without substitution on the 4-position. The most convergent and well-established classical approach for the preparation of 2-aminothiophenes is Gewald's multicomponent reaction,<sup>9</sup> which usually involves activated nitriles and acetophenones or cyclic ketones, and much more rarely aldehydes.<sup>1</sup> We report herein a rapid and easy microwave-assisted synthesis of 2-amino-5-arylthiophenes starting from arylactaldehydes.

Although some arylactaldehydes are commercially available, the small number of suppliers and the very high price of these compounds (except phenylactaldehyde) led us to consider a method for the synthesis of those aldehydes from the more available corresponding carboxylic acids.

Direct conversion of carboxylic acids to aldehydes has been described by chemoselective reduction of their corresponding TMS esters (in situ generated) using DIBAL-H. However, this process required working at a very low temperature ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), and in many cases, even with a rigorous monitoring of the reaction, the corresponding alcohols were also formed so that chromatographic purification was needed.<sup>10,11</sup> To bypass the difficulty of controlling this reduction step, we decided to replace it by a more convenient multi-step procedure (Scheme 1). The first step of our strategy was a conversion into methyl ester using the classical Fischer esterification procedure: compounds **1** were refluxed in methanol in the presence of a catalytic amount of sulfuric acid to yield quantitatively the methyl esters **2**.



**Scheme 1** Synthesis of acetaldehydes **4**. Reagents and conditions: (i) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (cat.), reflux; (ii) DIBAL-H, THF, r.t.; (iii) IBX, MeCN, 80 °C.

Esters **2** were reacted with DIBAL-H at room temperature to yield the ethanol derivatives **3** in very high yields; next these alcohols were oxidized to the corresponding aldehydes. A very common oxidant for the conversion of alcohol to aldehyde is the pyridinium chlorochromate (PCC);<sup>12</sup> but our first test led to the formation of another aldehyde with no CH<sub>2</sub> signal on the <sup>1</sup>H NMR spectrum. This could be explained by a cleavage of the carbon-carbon bond, which occurs during the oxidation of homobenzylic alcohols giving the benzaldehyde derivative, as shown by Fernandes et al.<sup>13</sup> hence, it was decided to use *o*-iodoxybenzoic acid, which is another well-described oxidant for alcohols<sup>14</sup> and has already been used successfully for the synthesis of phenylactaldehyde.<sup>15</sup> Alcohols **3** were dissolved in acetonitrile, then a large excess of IBX was added and the mixture heated at 80 °C for two hours. This method allowed us to obtain only the expected arylactaldehydes in high yields with no risk of over-oxidation (Table 1). Steric hindrance did not seem to modify

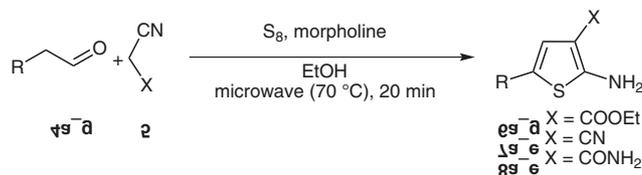
**Table 1** Synthesis of Arylacetaldehydes

R	Product	Yield (%)
Ph	<b>4a</b>	97
3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>4b</b>	94
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4c</b>	88
2-thienyl	<b>4d</b>	99
2-naphthyl	<b>4e</b>	83
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>4f</b>	80
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4g</b>	95
2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4h</b>	89
2-pyridyl	<b>4i</b>	–
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4j</b>	85
4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4k</b>	98
3-indolyl	<b>4l</b>	99
5-(4-methylthiazolyl)	<b>4m</b>	–

reactivity (compounds **4g/4h**) and electron-withdrawing or electron-donating groups were well tolerated. However, oxidation of the 2-pyridyl derivative failed, as only *o*-iodobenzoic acid was isolated. The same result was also observed with 5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol.

The arylacetaldehydes **4** were then used as starting materials to prepare 3,5-disubstituted 2-aminothiophenes via a microwave-assisted procedure. Three-component Gewald reaction was first described in 1961 and improvements of this synthesis are still of interest nowadays.<sup>1</sup> Indeed, there are four basic variations described by Gewald and co-workers and about up to fifteen modifications to accomplish the synthesis of highly functionalized 2-aminothiophenes. Recently, Dömling et al. greatly extended the scope of this multicomponent reaction as they have demonstrated that aliphatic cyanoacetamides could be easily synthesized and used with good results in Gewald reaction.<sup>16</sup> The other main optimizations described in the last years were focused on solid-supported synthesis or microwave irradiation. Indeed, microwave-assisted pathways developed for this reaction have allowed a decrease of the reaction time and an increase of the yield, but these procedures were applied either with a solid support<sup>17</sup> or with classical cyclic ketones,<sup>18</sup> or in the case of the synthesis of thiophenes with no substitution on the 4- and 5-positions.<sup>7</sup> Here we report a fast synthesis of 5-substituted 2-aminothiophene-3-carboxylic acid derivatives from the arylacetaldehydes mentioned above, under microwave irradiation (Scheme 2).

To transpose the classical conditions, some preliminary tests were performed to determine the optimal time of irradiation with 'temperature/time' control (the microwave controls the power to keep the fixed temperature). A temperature of 70 °C was set and the reaction was monitored

**Scheme 2** Synthesis of 2-aminothiophenes

by TLC each 5 minutes. After 10 minutes, all starting material had reacted, but the presence of an intermediate, which disappeared after 10 more minutes, was still observed. All the reactions were performed in a round-bottomed flask with irradiation for 20 minutes at 70 °C.

In general, arylacetaldehyde **4** was dissolved in ethanol, and nitrile **5**, morpholine, and elementary sulfur were added. This heterogeneous mixture was stirred and irradiated for the determined time. While the system was cooling to room temperature in the microwave cavity, a part of the product crystallized, providing a very highly pure sample of the compound. The rest of the product was obtained by just pouring the reaction mixture onto water and filtering the precipitate. No further purification was needed except for compounds **6f** and **6g** (these compounds were isolated by extraction). The results are presented in Table 2.

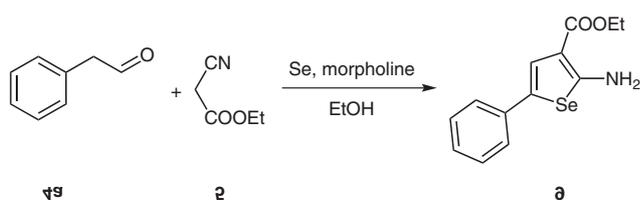
The synthesis of **6a** was also performed under classical conditions (using the same temperature, solvent, and scale), but the reaction needed four hours to reach completion and gave the expected product in 80% yield (whereas 99% yield after 20 min of microwave irradiation); this clearly shows the efficiency of this microwave-assisted method.

As Sibor et al. have described the possibility to perform the Gewald reaction with other chalcogenes than sulfur (selenium or tellurium),<sup>19</sup> the pathway was extended to the synthesis of 2-aminoselenophenes (Scheme 3). The same procedure (MW, 20 min, 70 °C) was applied, but by replacing sulfur with elementary selenium. As no reaction occurred (TLC monitoring), an experiment was performed with classical heating to check if an increase of the reaction time could allow to obtain the expected selenophene **9**. The reaction was monitored by TLC and no reaction occurred even after 48 hours of heating. This reaction was also conducted in a two-step procedure: the first product isolated was formed by the Knoevenagel–Cope condensation, which was then treated with selenium in basic media. The reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for six days and no evolution was detected. It confirmed that 2-aminoselenophene cannot be synthesized by this way.

We have developed a user-friendly three-step pathway allowing an easy access to uncommon arylacetaldehydes from the corresponding arylacetic acids. These aldehydes were next used as starting materials in a new microwave-assisted procedure for the Gewald reaction, which gave us 16 aminothiophenes in good yields and with short reaction times.

**Table 2** Microwave-Assisted Synthesis of 3,5-Disubstituted 2-Aminothiophenes

Compound	X = CO <sub>2</sub> Et		X = CN		X = CONH <sub>2</sub>	
	Product	Yield (%)	Product	Yield (%)	Product	Yield (%)
	<b>6a</b>	99	<b>7a</b>	96	<b>8a</b>	80
	<b>6b</b>	60	<b>7b</b>	77	<b>8b</b>	95
	<b>6c</b>	50	<b>7c</b>	53	<b>8c</b>	59
	<b>6d</b>	51	<b>7d</b>	50		
	<b>6e</b>	76	<b>7e</b>	94	<b>8e</b>	74
	<b>6f</b>	63				
	<b>6g</b>	60				

**Scheme 3** Attempted synthesis of a 2-aminoselenophene

Melting points were determined on a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra (δ in ppm) were recorded on an AC Bruker 250MHz spectrometer in CDCl<sub>3</sub> or DMSO-*d*<sub>6</sub>. Mass spectra were recorded with a MicroTof-Q98. Microwave-assisted reactions were performed in the Open Vessel mode with a CEM Discover single mode microwave reactor equipped with a 300 W power source.

#### Acetic Esters **2**; General Procedure

To a stirred solution of the corresponding acetic acid **1** (10 mmol) in MeOH (20 mL) were added a few drops of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The mixture was refluxed for 3 h and then cooled to r.t. The solvent was re-

moved, and the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). The CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> layer was washed with aq 1 M NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The organic layer was dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the solvent was evaporated to yield the expected acetic ester **2** as an oil. As an example the data for **2c** are given below.

#### Methyl (4-Methoxyphenyl)acetate (**2c**)

Yield: 91%; orange oil.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.58 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 2 H, 2 CH), 7.19 (d, *J* = 8 Hz, 2 H, 2 CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 40.3, 52.1, 55.3, 114.3, 126.0, 130.5, 158.7, 172.5.

#### Reduction of Acetic Esters **2** to 2-Substituted Ethyl Alcohols **3**; General Procedure

To a stirred solution of the corresponding ester **2** (10 mmol) in anhyd THF (40 mL) was added dropwise DIBAL-H (1 M in toluene, 20 mL, 20 mmol) and the mixture was stirred at r.t. overnight. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O (20 mL). The mixture was acidified to pH 1 with concd HCl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, and the

solvent was evaporated to yield the expected alcohol **3** as an oil. As an example the data for **3c** are given below.

#### 4-Methoxyphenethyl Alcohol (**3c**)

Yield: 93%; yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.81 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.82 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.86 (d,  $J$  = 8 Hz, 2 H, 2 CH), 7.15 (d,  $J$  = 8 Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 38.2, 55.3, 63.8, 114.0, 129.9, 130.4, 158.3.

#### Oxidation of 2-Substituted Ethyl Alcohols **3** to Acetaldehydes **4**; General Procedure

To a stirred solution of the corresponding alcohol **3** (10 mmol) in MeCN (50 mL) was added at once 2-iodoxybenzoic acid (IBX, 30 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 2 h and then cooled to r.t. The mixture was then filtered through Celite and the solvent was evaporated to yield the expected aldehyde **4** as an oil. As an example the data for **4c** are given below.

#### 4-Methoxyphenylacetaldehyde (**4c**)

Yield: 88%; yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.63 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.91 (d,  $J$  = 8.75 Hz, 2 H, 2 CH), 7.14 (d,  $J$  = 8.75 Hz, 2 H, 2 CH), 9.72 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H, CH).

$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 49.7, 55.3, 114.1, 123.7, 130.7, 158.9, 199.8.

#### 2-Amino-5-arylthiophenes; General Procedure

A mixture of acetaldehyde **4** (1 mmol), activated nitrile (1 mmol),  $\text{S}_8$  (1.1 mmol), and morpholine (0.1 mL) in EtOH (5 mL) was submitted to microwave irradiation for 20 min at 70 °C ( $P_{\text{max}}$  = 80 W). After cooling, the crystallized product was filtered, and the filtrate was poured onto  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL). When a precipitate appeared, it was filtered, washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) and dried at r.t. When a viscous mixture appeared (**6f** and **6g**), the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  10 mL). The combined organic layers were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and the solvent was evaporated to yield the crude product, which was purified by column chromatography (20% EtOAc–cyclohexane).

#### Ethyl 2-Amino-5-phenyl-3-thiophenecarboxylate (**6a**)

Yield: 99%; pale yellow solid; mp 126 °C (Lit.<sup>9</sup> mp 123–124 °C).

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.19 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.14–7.21 (m, 2 H, 2 CH), 7.28–7.35 (m, 2 H, 2 CH), 7.41–7.47 (m, 4 H, 2 CH +  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 14.4, 59.1, 104.8, 120.9, 122.1, 123.9, 126.2, 128.9, 133.6, 163.3, 164.2.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}]^+$ : 270.0559; found: 270.0549.

Using a classical heating pathway, this compound was obtained in 4 h in 80% yield.

#### Ethyl 2-Amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-thiophenecarboxylate (**6b**)

Yield: 60%; orange solid; mp 90 °C.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 1.26 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.77 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.86 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.19 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.76–6.92 (m, 2 H, 2 CH), 7.03 (s, 1 H, CH), 7.11 (s, 1 H, CH), 7.39 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 14.5, 55.4, 58.9, 104.6, 107.8, 112.1, 116.5, 119.7, 122.5, 126.7, 147.4, 149.0, 162.9, 165.0.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}]^+$ : 308.0951; found: 308.0945.

#### Ethyl 2-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-3-thiophenecarboxylate (**6c**)

Yield: 50%; yellow solid; mp 111 °C.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 1.27 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.19 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.90 (d,  $J$  = 7.75 Hz, 2 H, 2 CH), 7.04 (s, 1 H, CH), 7.33 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.35 (d,  $J$  = 7.75 Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 14.5, 55.1, 59.0, 104.7, 114.3, 119.3, 122.3, 125.4, 126.4, 157.9, 162.8, 164.3.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]^+$ : 278.0845; found: 278.0837.

#### Ethyl 2-Amino-5-(2-thienyl)-3-thiophenecarboxylate (**6d**)

Yield: 51%; brown solid; mp 87 °C.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.18 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.93–7.00 (m, 3 H, 3 CH), 7.32–7.34 (m, 1 H, CH), 7.49 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 14.4, 59.1, 104.1, 116.1, 121.0, 122.1, 123.6, 128.0, 136.7, 163.1, 164.0.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$ : 254.0304; found: 254.0300.

#### Ethyl 2-Amino-5-(2-naphthyl)-3-thiophenecarboxylate (**6e**)

Yield: 76%; pale rose solid; mp 148 °C.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 1.29 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.22 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.39 (s, 1 H, CH), 7.41–7.47 (m, 3 H, 3 CH), 7.57 (s, 1 H, CH), 7.69–7.73 (m, 1 H, CH), 7.84–7.91 (m, 4 H, 2 CH +  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 14.5, 59.1, 105.0, 121.4, 121.8, 122.2, 122.8, 125.4, 126.6, 127.5, 127.6, 128.4, 131.2, 131.5, 133.3, 163.6, 164.2.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}]^+$ : 320.0716; found: 320.0731.

#### Ethyl 2-Amino-5-cyclohexyl-3-thiophenecarboxylate (**6f**)

Yield: 63%; yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 1.15–1.27 (m, 7 H,  $\text{CH}_3$  + 2  $\text{CH}_2$ ), 1.60–1.68 (m, 5 H, CH + 2  $\text{CH}_2$ ), 1.82–1.86 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.12 (q, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  = 7 Hz), 6.45 (s, 1 H, CH), 7.08 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 14.4, 25.4, 25.7, 34.2, 37.9, 58.7, 102.7, 118.4, 130.6, 162.1, 164.3.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]^+$ : 254.1209; found: 254.1232.

#### Ethyl 2-Amino-5-(4-methylphenyl)-3-thiophenecarboxylate (**6g**)

Yield: 60%; orange solid; mp 88 °C.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 1.22 (t,  $J$  = 7 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.19 (q,  $J$  = 7 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.05 (d,  $J$  = 7.75 Hz, 2 H, 2 CH), 7.12 (s, 1 H, CH), 7.35 (d,  $J$  = 7.75 Hz, 2 H, 2 CH), 7.45 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 14.4, 20.6, 59.0, 104.7, 120.2, 122.4, 123.9, 129.4, 130.9, 135.5, 163.0, 164.3.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S} + \text{Na}]^+$ : 284.0716; found: 284.0721.

#### 2-Amino-5-phenyl-3-thiophenecarbonitrile (**7a**)

Yield: 96%; green solid; mp 122 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.14–7.21 (m, 2 H, 2 CH), 7.28–7.35 (m, 2 H, 2 CH), 7.39–7.44 (m, 4 H, 2 CH + NH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 83.8, 96.9, 116.3, 121.7, 124.1, 126.5, 127.9, 133.1, 164.4.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 223.0300; found: 223.1127.

#### 2-Amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-thiophenecarbonitrile (7b)

Yield: 77%; yellow solid; mp 116 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.72 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.80–6.87 (m, 2 H, 2 CH), 7.06 (s, 1 H, CH), 7.12 (s, 1 H, CH), 7.31 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 55.5, 64.9, 83.5, 108.1, 112.0, 116.4, 120.4, 124.5, 126.2, 135.9, 147.9, 149.0, 163.9.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 283.1427; found: 283.1428.

#### 2-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-3-thiophenecarbonitrile (7c)

Yield: 53%; green solid; 102 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.73 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.89 (d,  $J$  = 8.75 Hz, 2 H, 2 CH), 7.04 (s, 1 H, CH), 7.30 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.36 (d,  $J$  = 8.75 Hz, 2 H, 2 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 55.1, 83.6, 114.3, 116.4, 119.9, 124.3, 125.5, 125.8, 158.1, 163.6.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS + Na]<sup>+</sup>: 220.1339; found: 220.1329.

#### 2-Amino-5-(2-thienyl)-3-thiophenecarbonitrile (7d)

Yield: 50%; green solid; mp 85 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.95–7.04 (m, 3 H, 3 CH), 7.37 (s, 1 H, CH), 7.44 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 83.3, 115.9, 117.8, 121.6, 122.7, 124.1, 128.0, 136.0, 164.2.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for [C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 226.9509; found: 226.9521.

#### 2-Amino-5-(2-naphthyl)-3-thiophenecarbonitrile (7e)

Yield: 94%; orange solid; mp 215 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.38 (s, 1 H, CH), 7.43–7.48 (m, 2 H, 2 CH), 7.52 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.69–7.73 (m, 1 H, CH), 7.82–7.88 (m, 4 H, 4 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 83.9, 116.2, 121.6, 122.5, 122.8, 124.0, 125.6, 126.6, 127.5, 127.6, 128.4, 130.7, 131.6, 133.2, 164.7.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 273.1377; found: 273.1382.

#### 2-Amino-5-phenyl-3-thiophenecarboxamide (8a)

Yield: 80%; pale yellow solid; mp 211 °C (Lit.<sup>9</sup> mp 218–220 °C).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.07–7.14 (m, 1 H, CH), 7.25–7.41 (m, 4 H, 4 CH), 7.47 (s, 4 H, 2 NH<sub>2</sub>), 7.47 (s, 1 H, CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 107.9, 121.1, 121.4, 123.5, 125.7, 128.9, 134.2, 161.4, 167.4.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 219.0587; found: 219.0577.

#### 2-Amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-thiophenecarboxamide (8b)

Yield: 95%; pale brown solid; mp 91 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.72 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.83 (dd,  $J$  = 8, 2 Hz, 2 H, 2 CH), 6.90 (d,  $J$  = 8 Hz, 1 H, 1 CH), 6.98 (d,  $J$  = 2 Hz, 1 H, 1 CH), 7.36 (s, 4 H, 2 NH<sub>2</sub>), 7.41 (s, 1 H, CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 55.3, 55.5, 107.5, 107.7, 112.2, 116.0, 120.0, 121.5, 127.2, 147.4, 148.9, 160.6, 167.3.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup>: 278.0531; found: 278.0530.

#### 2-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-3-thiophenecarboxamide (8c)

Yield: 59%; pale brown solid; mp 167 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.73 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.90 (d,  $J$  = 8.75 Hz, 2 H, 2 CH), 7.29 (d,  $J$  = 8.75 Hz, 2 H, 2 CH), 7.36 (s, 4 H, 2 NH<sub>2</sub>), 7.37 (s, 1 H, CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 54.9, 107.1, 113.6, 119.8, 121.3, 124.9, 126.9, 157.6, 160.6, 167.3.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup>: 247.0515; found: 247.0536.

#### 2-Amino-5-(2-naphthyl)-3-thiophenecarboxamide (8e)

Yield: 74%; pale brown solid; mp 90 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.28–7.52 (m, 3 H, 3 CH), 7.57 (s, 1 H, CH), 7.63–7.67 (m, 2 H, 2 CH), 7.73 (s, 4 H, 2NH<sub>2</sub>), 7.81–7.89 (m, 3 H, 3 CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 108.0, 120.7, 121.1, 122.3, 122.5, 125.2, 125.9, 126.6, 127.3, 128.3, 131.3, 132.4, 133.4, 161.6, 167.3.

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 269.0743; found: 269.0872.

### Acknowledgment

We thank the 'Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche' for a Ph.D. grant to G.R. We thank also Veronique Poddig and Agnès Crepet for recording the NMR spectra.

### References

- (1) (a) Sabnis, R. W.; Rangnekar, D. W.; Sonawane, N. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 333. (b) Puterová, Z.; Kruto íková, A.; Végh, D. *ARKIVOC* **2010**, (i), 209.
- (2) Briel, D.; Rybak, A.; Kronbach, C.; Unverferth, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 69.
- (3) Bowers, S.; Truong, A. P.; Neitz, R. J.; Neitzel, M.; Probst, G. D.; Hom, R. K.; Peterson, B.; Galemme, R. A. Jr.; Konradi, A. W.; Sham, H. L.; Tóth, G.; Pan, H.; Yao, N.; Artis, D. R.; Brigham, E. F.; Quinn, K. P.; Sauer, J. M.; Powell, K.; Ruslim, L.; Ren, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1838.
- (4) Ye, P.; Kuhn, C.; Juan, M.; Sharma, R.; Connolly, B.; Alton, G.; Liu, H.; Stanton, R.; Kablaoui, N. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 849.
- (5) Thomae, D.; Perspicace, E.; Xu, Z.; Henryon, D.; Schneider, S.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2982.
- (6) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 1027.
- (7) Abdillahi, I.; Kirsch, G. *Synthesis* **2010**, 1428.
- (8) Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5261.
- (9) Gewald, K.; Schinke, E.; Böttcher, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94.
- (10) Chandrasekhar, S.; Kumar, M. S.; Muralidhar, B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 909.

- (11) Dickson, H. D.; Smith, S. C.; Hinkle, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5597.
- (12) Luzzio, F. A.; Fitch, R. W.; Moore, W. J.; Mudd, K. J. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 974.
- (13) Fernandes, R. A.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1275.
- (14) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272.
- (15) Lin, C.-K.; Lu, T.-J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9688.
- (16) Wang, K.; Kim, D.; Dömling, A. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 111.
- (17) (a) Sridhar, M.; Rao, R. M.; Baba, N. H. K.; Kumbhare, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3171. (b) Frutos Hoener, A. P.; Henkel, B.; Gauvin, J. C. *Synlett* **2003**, 63.
- (18) (a) Huang, W.; Li, J.; Tang, J.; Liu, H.; Shen, J.; Jiang, H. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1351. (b) Treu, M.; Karner, T.; Kousek, R.; Berger, H.; Mayer, M.; McConnell, D. B.; Stadler, A. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 863.
- (19) Sibor, J.; Pazdera, P. *Molecules* **1996**, 157.



# Synthesis of novel 2-aminothieno[3,2-*d*]thiazoles and selenolo[3,2-*d*]thiazoles

Germain Revelant, Stéphanie Hesse\*, Gilbert Kirsch

Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 21 June 2011

Received in revised form 20 September 2011

Accepted 27 September 2011

Available online 5 October 2011

### Keywords:

Isothiocyanates

Thioureas

Thienothiazoles

Selenothiazoles

Cyclization

## ABSTRACT

In this work, we described the synthesis of 3-isothiocyanatoselenophenes starting from 3-aminoselenophenes (using thiophosgene). Those compounds were then converted to the corresponding thioureas in the presence of ammonium hydroxide. Cyclization in 2-aminothieno[3,2-*d*]thiazoles was achieved using DDQ. 2-Aminothieno[3,2-*d*]thiazoles were obtained from 3-isothiocyanatothiophenes using the same pathway.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Thiazoles are major scaffolds in heterocyclic chemistry, showing various pharmacological activities like antimicrobial<sup>1,2</sup> or anti-inflammatory.<sup>3</sup> Benzothiazoles have also been described for anti-cancer activity<sup>4</sup> and Riluzole is marketed to treat amyotrophic lateral sclerosis (Fig. 1). Thiazoles condensed with heterocycles present also interesting properties as herbicides,<sup>5</sup> for example, or more recently as selective cardiodepressant products (I).<sup>6</sup> Synthesis of condensed thiazoles with five-membered heterocycles could be achieved by two ways: either by construction of the thiazole ring from the five-membered heterocycle or by creation of the heterocycle from thiazole.<sup>7</sup> Two pathways for the formation of thieno[3,2-*d*]thiazoles have been described, for example, 2-phenylthieno[3,2-*d*]thiazole has been synthesized by condensation of 5-chloro-4-formyl-2-phenylthiazole with thioglycolic acid,<sup>8</sup> whereas 2-mercaptothieno[3,2-*d*]thiazole has been obtained from 2-

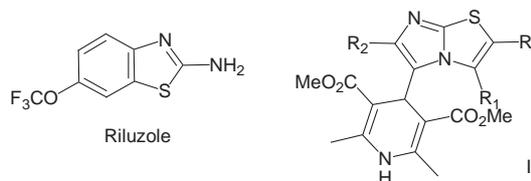


Fig. 1. Examples of thiazole-containing biologically active compounds.

\* Corresponding author. Tel.: +33 3 87 54 71 97; fax: +33 3 87 31 58 01; e-mail address: [hesse@univ-metz.fr](mailto:hesse@univ-metz.fr) (S. Hesse).

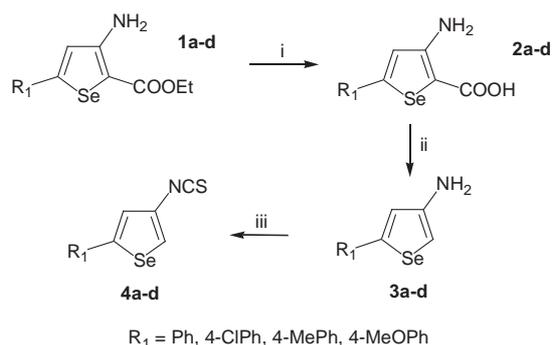
chlorothiophene by a multi-step synthesis with the intermediate production of chloronitrothiophene.<sup>9</sup> To the best of our knowledge, there is no report on selenolo[3,2-*d*]thiazoles.

Since many years, our lab is working on the synthesis of heterocyclic compounds with potential biological activity, especially products containing polysubstituted thiophenes.<sup>10</sup> In a previous work, we described the synthesis of 3-aminothiophenes and their use as starting material to obtain isothiocyanates and *N,N'*-disubstituted thioureas.<sup>11</sup> Here we extended this methodology to obtain new 3-isothiocyanatoselenophenes. In a second part of this work, we used those scaffolds as well as thienyl isothiocyanates to prepare 2-aminothienothiazoles and 2-aminoselenothiazoles.

## 2. Results and discussion

3-Aminoselenophene-2-carboxylates **1** were first saponified by refluxing for 4 h with an aqueous solution of potassium hydroxide to give the corresponding carboxylic acids **2**, which were next decarboxylated by heating with oxalic acid in isopropanol.<sup>12</sup> The obtained aminoselenophenes **3** were finally treated with thiophosgene in presence of sodium hydrogenocarbonate to give the targeted isothiocyanates **4** in moderate to good yields (Scheme 1 and Table 1).

Synthesis of monosubstituted thioureas **5** was performed by stirring the highly reactive isothiocyanates in dichloromethane with a solution of ammonium hydroxide (Scheme 2). The targeted thioureas were obtained in moderate to good yields in both thiophene and selenophene series (Table 2).

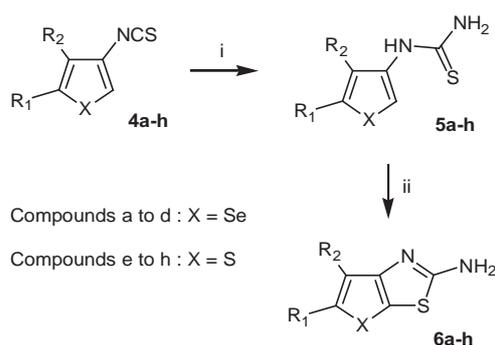


**Scheme 1.** Synthesis of 3-isothiocyanatoselenophenes. Reagents and conditions: i. KOH/H<sub>2</sub>O, EtOH, reflux, 4 h; ii. Oxalic acid, *i*-PrOH, 40 °C; iii. CCl<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, rt, 2 h.

**Table 1**  
Isothiocyanatoselenophenes prepared<sup>a</sup>

Entry	Product 4	Yield (%)
1	<b>4a</b> 	57
2	<b>4b</b> 	62
3	<b>4c</b> 	95
4	<b>4d</b> 	68

<sup>a</sup> 3-Isothiocyanatothiophenes **4e–h** were previously synthesized by a similar pathway.<sup>11b</sup>



**Scheme 2.** Synthesis of selenolo- and thieno[3,2-*d*]thiazoles. Reagents and conditions: i. NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, overnight; ii. DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 4 h.

Recently, Saeed et al. have described another methodology, which allows obtaining directly phenylthiourea by heating the corresponding aniline with ammonium thiocyanate in presence of hydrochloric acid.<sup>13</sup> We were particularly interested in this procedure as it would be more user-friendly: the reaction occurs in one step and without using thiophosgene. However, when 5-(4-methoxyphenyl)-3-aminothiophene was reacted with ammonium thiocyanate in those conditions, we did not obtain the expected thiourea **5g** as both <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of the two compounds

were different. However, HRMS showed that it was an isomer as the two compounds have the same molecular weight. The different data let us to consider that we obtained compound **5'g** (Table 2, entry 9). While the IR spectrum of **5g** showed typical signals from the thioureas (NH<sub>2</sub>, NH, and C=S), the spectrum of **5'g** presented neither the characteristic duplet from the NH<sub>2</sub> nor the signal from the C=S, but a strong peak at 1653 cm<sup>-1</sup>, which may correspond to a C=N group. For compound **5g**, the NH group gave a broad signal at 9.82 ppm, which is not present in <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **5'g**. In the latter, one H-atom appears at 8.23 ppm and a second appears at 10.48 ppm. All the other signals (for aromatic hydrogens and methoxy group) are quite similar. The same observations have been done with the <sup>13</sup>C NMR spectra where all signals are identical except one: in compound **5g**, there is a signal at 180.5 ppm (C=S), whereas it is missing in compound **5'g** and replaced by a new one at 159.1 ppm, which may correspond to the C=NH group.

The last step of this work was the intramolecular cyclization of the thioureas into condensed thiazoles. Cyclization of thienylthioamides or thienyl monothiooximes have been achieved by action of potassium ferricyanide K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>.<sup>14</sup> Disubstituted thioureas have also been cyclized in presence of bromine as oxidizing agent.<sup>15</sup> Here we decided to use the pathway described by Bose and Idrees<sup>16</sup> for the oxidative cyclization of aryl thioformanilides using 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ). In this very convenient procedure, thiourea was stirred with DDQ in dichloromethane at rt to give the corresponding thienothiazoles and selenothiazoles in good yields (49–91%, Table 2). A simple purification by chromatography was required only to remove by-products from the DDQ.

We also tried to perform the cyclization on compound **5'g** under the same conditions as before to check if the isomeric form of the thiourea has an influence on the structure of final compound. One more time, analyses showed some differences with results for compound **6g**. On <sup>1</sup>H NMR, the disappearance of one of the CH signal from thiophene ring proved that the cyclization occurred. However the presence of two NH signals and a missing NH<sub>2</sub> peak revealed that we did not obtain compound **6g** but probably an isomer **6'g**. It was surprising but may be explained via the mechanism of DDQ-induced cyclization proposed by Bose<sup>16</sup> and Wang.<sup>17</sup> In compound **5g** the thiyl radical may be formed after isomerization, whereas it could be produced directly from isothiourea **5'g** that giving two different compounds (Scheme 3).

### 3. Conclusion

In conclusion, we performed the synthesis of new heterocycle-condensed 2-aminothiazoles in good yields using an easy three-step procedure from the corresponding heteroaryl-amine. These compounds could be considered as interesting analogs of aniline and be used in a lot of various synthetic protocols involving aryl-amine.

## 4. Experimental section

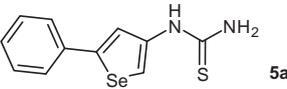
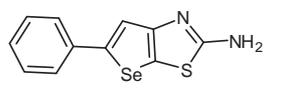
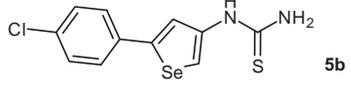
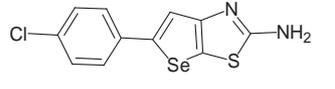
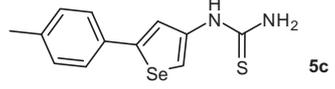
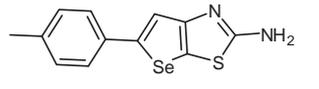
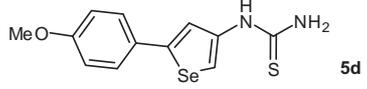
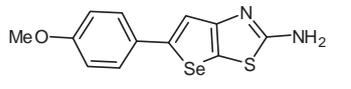
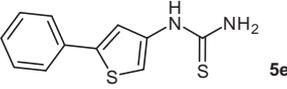
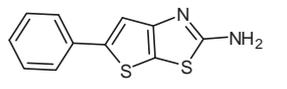
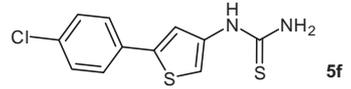
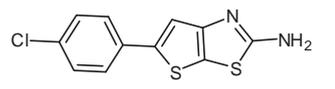
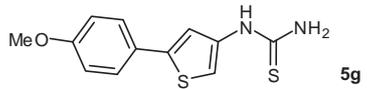
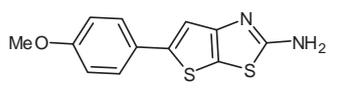
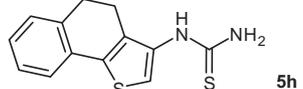
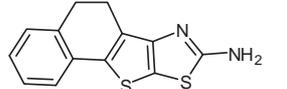
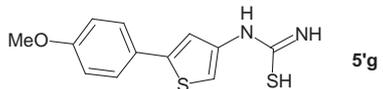
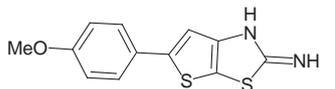
### 4.1. General

Melting points were determined on a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra ( $\delta$  in ppm) were recorded on an AC Bruker 250 MHz spectrometer in CDCl<sub>3</sub> or DMSO-*d*<sub>6</sub>. MS spectra were recorded with a MicroTof-Q98. IR spectra were recorded with a Perkin–Elmer FTIR Baragon 1000PC instrument equipped with Spectrum (Perkin–Elmer) software version 5.3.1.

Petroleum ether (PE) used refers to the fraction boiling in the range 35–60 °C.

3-Aminoselenophene-2-carboxylates **1** were synthesized according to Ref. 18.

**Table 2**  
Thioureas and thieno/selenothiazoles prepared

Entry	Thiourea <b>5</b>	Yield (%)	Thiazole <b>6</b>	Yield (%)
1		47		86
2		61		64
3		62		76
4		81		49
5		86		86
6		77		83
7		64		50
8		87		91
9		30 <sup>a</sup>		65

<sup>a</sup> Obtained via a different pathway (described in text).

3-Isothiocyanatothiophenes **4e–h** were previously synthesized and described in Ref. 11b.

## 4.2. Aminoselenophene-2-carboxylates **1a–d**

**4.2.1. Ethyl 3-amino-5-phenylselenophene-2-carboxylate (1a).** Yield: 50%; red solid; mp 87 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.16 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.73 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.27 (s, 1H, CH), 7.39–7.42 (m, 3H, 3× CH), 7.55–7.57 (m, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=14.5 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 96.0 (C), 120.1 (CH), 125.8 (2× CH), 129.2 (2× CH), 134.6 (CH), 138.5 (C), 152.0 (C), 157.1 (C), 164.7 (C=O).

**4.2.2. Ethyl 3-amino-5-(4-chlorophenyl)selenophene-2-carboxylate (1b).** Yield: 80%; orange solid; mp 137 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.16 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.73 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.28 (s, 1H, CH), 7.47 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH), 7.58 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=14.5 (CH<sub>3</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 96.5 (C), 120.8 (CH), 127.5 (2× CH), 129.2 (2× CH), 133.5 (C), 133.7 (C), 150.3 (C), 157.0 (C), 164.6 (C=O).

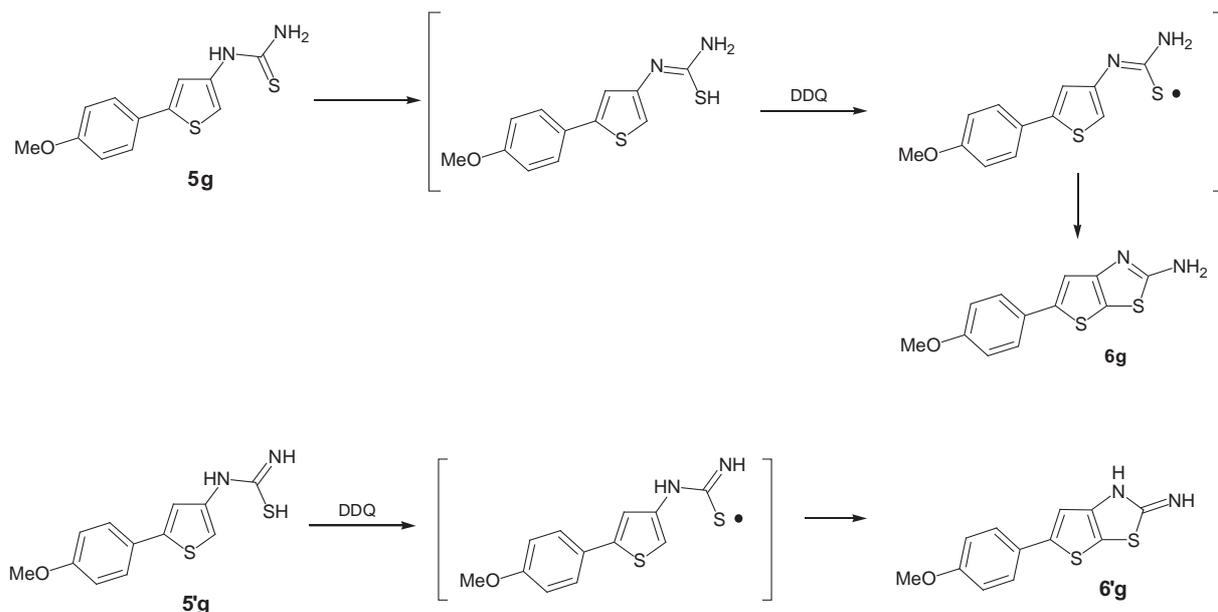
**4.2.3. Ethyl 3-amino-5-(4-methylphenyl)selenophene-2-carboxylate (1c).** Yield: 43%; brown solid; mp 111 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 1H, CH), 4.16 (q,

*J*=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.70 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.20 (s, 1H, CH), 7.22 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH), 7.44 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=14.5 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 96.5 (C), 119.5 (CH), 125.7 (2× CH), 129.7 (2× CH), 131.9 (C), 138.9 (C), 152.2 (C), 157.2 (C), 164.7 (C=O).

**4.2.4. Ethyl 3-amino-5-(4-methoxyphenyl)selenophene-2-carboxylate (1d).** Yield: 45%; red solid; mp 135 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 1H, CH), 4.14 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.69 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.97 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH), 7.14 (s, 1H, CH), 7.50 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=14.5 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 94.9 (C), 114.5 (2× CH), 118.7 (CH), 127.2 (2× CH), 138.8 (C), 152.1 (C), 157.4 (C), 160.1 (C), 164.7 (C=O).

## 4.3. Synthesis of aminoselenophenecarboxylic acids **2a–d**; general procedure

To a stirred solution of the appropriate selenophene (15 mmol) in EtOH (15 mL) was added a solution of KOH (4 equiv) in H<sub>2</sub>O (8 mL). The mixture was heated at reflux for 4 h and then the solvent was evaporated. The residue was poured into H<sub>2</sub>O (25 mL) and acidified to neutral pH with orthophosphoric acid. The precipitate



Scheme 3. Proposed mechanism for the DDQ-mediated cyclization of **5g** and **5'g**.

was filtered, washed with H<sub>2</sub>O (2×10 mL) and PE (2×10 mL), and dried.

**4.3.1. 3-Amino-5-phenyl-2-selenophenecarboxylic acid (2a).** Yield: 88%; pale brown solid; mp 99 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=7.26 (s, 1H, CH), 7.38–7.45 (m, 3H, 3× CH), 7.53–7.61 (m, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=97.6 (C), 120.3 (CH), 125.3 (CH), 125.6 (2× CH), 127.8 (C), 128.9 (2× CH), 135.5 (C), 156.4 (C), 166.6 (C=O).

**4.3.2. 3-Amino-5-(4-chlorophenyl)-2-selenophenecarboxylic acid (2b).** Yield: 78%; pale brown solid; mp 114 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=7.26 (s, 1H, CH), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2× CH), 7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=98.4 (C), 121.9 (CH), 126.6 (2× CH), 129.1 (2× CH), 131.7 (C), 134.9 (C), 144.6 (C), 149.1 (C), 166.3 (C=O).

**4.3.3. 3-Amino-5-(4-methylphenyl)-2-selenophenecarboxylic acid (2c).** Yield: 88%; pale brown solid; mp 161 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.13–7.19 (m, 3H, 3× CH), 7.34–7.50 (m, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=20.6 (CH<sub>3</sub>), 96.1 (C), 125.1 (CH), 129.5 (2× CH), 132.8 (C), 137.2 (2× CH), 146.3 (C), 148.9 (C), 156.2 (C), 166.8 (C=O).

**4.3.4. 3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-selenophenecarboxylic acid (2d).** Yield: 95%; brown solid; mp 156 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.96 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2× CH), 7.29 (s, 1H, CH), 7.47 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=55.2 (OCH<sub>3</sub>), 96.3 (C), 114.4 (2× CH), 120.1 (CH), 124.1 (2× CH), 126.3 (C), 128.8 (C), 146.1 (C), 148.8 (C), 159.9 (C=O).

#### 4.4. Synthesis of aminoselenophenes 3a–d; general procedure

To a stirred solution of the appropriate aminoselenophenecarboxylic acid (15 mmol) in *i*-PrOH (15 mL) was added anhydrous oxalic acid (1 equiv). The reaction was stirred at 40 °C until CO<sub>2</sub> evolution ceased. The mixture was cooled to rt and Et<sub>2</sub>O (25 mL) was added. The precipitate was filtered, washed with PE (2×10 mL), and dried.

**4.4.1. 5-Phenyl-3-selenophenamine (3a).** Yield: 71%; pale brown solid; mp 153 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=6.49 (s, 1H, CH), 7.25–7.29 (m, 2H, 2× CH), 7.35 (t, *J*=7.0 Hz, 2H, 2× CH), 7.48 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=101.3 (CH), 121.3 (CH), 125.1 (2× CH), 127.8 (CH), 129.3 (2× CH), 135.5 (C), 143.9 (C), 146.4 (C).

**4.4.2. 5-(4-Chlorophenyl)-3-selenophenamine (3b).** Yield: 91%; yellow solid; mp 177 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=6.44 (s, 1H, CH), 7.24 (s, 1H, CH), 7.40 (d, *J*=8.25 Hz, 2H, 2× CH), 7.49 (d, *J*=8.25 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=99.3 (CH), 121.9 (CH), 126.7 (2× CH), 129.1 (2× CH), 131.7 (C), 134.8 (C), 144.8 (C), 162.8 (C).

**4.4.3. 5-(4-Methylphenyl)-2-selenophenamine (3c).** Yield: 92%; green solid; mp 220 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.48 (s, 1H, CH), 7.18 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2× CH), 7.24 (s, 1H, CH), 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=20.8 (CH<sub>3</sub>), 100.5 (CH), 120.6 (CH), 124.9 (2× CH), 129.6 (2× CH), 132.8 (C), 137.2 (C), 143.8 (C), 146.4 (C).

**4.4.4. 5-(4-Methoxyphenyl)-2-selenophenamine (3d).** Yield: 81%; yellow solid; mp 176 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.44 (s, 1H, CH), 6.92 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2× CH), 7.12 (s, 1H, CH), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=55.2 (OCH<sub>3</sub>), 99.9 (CH), 114.4 (2× CH), 120.1 (CH), 126.4 (2× CH), 128.3 (C), 143.8 (C), 146.2 (C), 159.0 (C).

#### 4.5. Synthesis of isothiocyanatoselenophenes 4a–d; general procedure

To a stirred mixture of NaHCO<sub>3</sub> (10 mmol) in CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (8:6 mL) was added CSeCl<sub>2</sub> (575 mg, 5 mmol), followed by dropwise addition of a solution of the corresponding aminoselenophene (5 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (15 mL). The mixture was stirred at rt for 2 h. The layers were separated and the organic layer was washed with H<sub>2</sub>O (15 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>), and evaporated. The residue was poured into PE (15 mL), filtered, and evaporated.

**4.5.1. 3-Isothiocyanato-5-phenylselenophene (4a).** Yield: 57%; brown oil. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.25 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, CH),

7.35–7.42 (m, 3H, 3× CH), 7.49–7.53 (m, 2H, 2× CH), 7.69 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=122.4$  (CH), 123.8 (CH), 126.0 (2× CH), 126.2 (C), 128.6 (CH), 129.1 (2× CH), 129.3 (C), 134.9 (C), 150.2 (C).

4.5.2. *3-Isothiocyanato-5-(4-chlorophenyl)selenophene (4b)*. Yield: 62%; dark red oil.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7.26$  (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, CH), 7.28 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2× CH), 7.37 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2× CH), 7.61 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=122.8$  (CH), 124.1 (CH), 127.1 (2× CH), 127.3 (C), 129.3 (2× CH), 129.9 (C), 134.5 (C), 135.7 (C), 148.7 (C).

4.5.3. *3-Isothiocyanato-5-(4-methylphenyl)selenophene (4c)*. Yield: 95%; dark red oil.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.40$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.20 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, 2× CH), 7.24 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, CH), 7.32 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, 2× CH), 7.57 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=21.2$  ( $\text{CH}_3$ ), 121.8 (CH), 123.2 (CH), 125.8 (2× CH), 126.0 (C), 129.1 (2× CH), 129.9 (C), 132.2 (C), 138.7 (C), 150.4 (C).

4.5.4. *3-Isothiocyanato-5-(4-methoxyphenyl)selenophene (4d)*. Yield: 68%; brown oil.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=3.78$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.84 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2× CH), 7.18 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, CH), 7.36 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, 2× CH), 7.54 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=55.4$  ( $\text{OCH}_3$ ), 114.4 (2× CH), 114.6 (C), 121.2 (CH), 122.7 (CH), 127.3 (2× CH), 127.5 (C), 127.8 (C), 150.1 (C), 160.0 (C).

#### 4.6. Synthesis of thioureas 5a–h; general procedure

To a stirred solution of the corresponding isothiocyanate (3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) was added ammonia (25% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.5 mL). The mixture was stirred at rt overnight. PE (20 mL) was added and then the precipitate was filtered, washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL), and dried.

4.6.1. *N-(5-Phenyl-3-selenophenyl)thiourea (5a)*. Yield: 47%; brown solid; mp 180 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=7.30$  (t,  $J=7.5$  Hz, 1H, CH), 7.39 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, 2× CH), 7.55 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H, 2× CH), 7.62 (s, 1H, CH), 8.02 (s, 1H, CH), 9.88 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=122.9$  (CH), 125.4 (2× CH), 127.8 (CH), 129.1 (2× CH), 135.4 (CH), 139.2 (C), 144.1 (C), 165.2 (C), 180.7 (C=S). HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{SSe}+\text{H}]^+$ : 282.9802; found: 282.9754.

4.6.2. *N-(5-(4-Chlorophenyl)-3-selenophenyl)thiourea (5b)*. Yield: 61%; brown solid; mp 172 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=7.43$  (d,  $J=8.75$  Hz, 2H, 2× CH), 7.57 (d,  $J=8.75$  Hz, 2H, 2× CH), 7.64 (s, 1H, CH), 8.01 (s, 1H, CH), 9.81 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=117.6$  (C), 123.6 (CH), 127.0 (2× CH), 129.0 (2× CH), 132.3 (CH), 134.3 (C), 139.2 (C), 145.2 (C), 180.7 (C=S). HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{SSe}+\text{H}]^+$ : 316.9410; found: 316.9345.

4.6.3. *N-(5-(4-Methylphenyl)-3-selenophenyl)thiourea (5c)*. Yield: 62%; yellow solid; mp 183 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=2.29$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.20 (d,  $J=7.75$  Hz, 2H, 2× CH), 7.43 (d,  $J=7.75$  Hz, 2H, 2× CH), 7.54 (s, 1H, CH), 7.94 (s, 1H, CH), 9.80 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=20.7$  ( $\text{CH}_3$ ), 116.1 (C), 122.2 (CH), 125.3 (2× CH), 129.6 (2× CH), 132.7 (CH), 137.4 (C), 139.0 (C), 146.9 (C), 180.6 (C=S). HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SSe}+\text{H}]^+$ : 296.9959; found: 296.9912.

4.6.4. *N-(5-(4-Methoxyphenyl)-3-selenophenyl)thiourea (5d)*. Yield: 81%; brown solid; mp 185 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=3.77$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.95 (d,  $J=8.75$  Hz, 2H, 2× CH), 7.45 (s, 1H, CH), 7.48 (d,  $J=8.75$  Hz, 2H, 2× CH), 7.91 (s, 1H, CH), 9.85 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=55.3$  ( $\text{OCH}_3$ ), 114.5 (2×

CH), 114.8 (C), 121.5 (CH), 126.7 (2× CH), 127.7 (C), 128.1 (CH), 139.0 (C), 159.1 (C), 180.6 (C=S). HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OSse}+\text{H}]^+$ : 312.9908; found: 312.9823.

4.6.5. *N-(5-Phenyl-3-thienyl)thiourea (5e)*. Yield: 86%; orange solid; mp 198 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=7.31$  (t,  $J=7.25$  Hz, 1H, CH), 7.38–7.44 (m, 3H, 3× CH), 7.52 (s, 1H, CH), 7.59 (d,  $J=7.25$  Hz, 2H, 2× CH), 9.89 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=119.9$  (CH), 125.0 (2× CH), 127.8 (CH), 129.1 (2× CH), 133.4 (CH), 137.9 (C), 140.9 (C), 141.3 (C), 180.7 (C=S). HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2+\text{H}]^+$ : 235.0358; found: 235.0360.

4.6.6. *N-(5-(4-Chlorophenyl)-3-thienyl)thiourea (5f)*. Yield: 77%; pale brown solid; mp 164 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=7.44$  (s, 1H, CH), 7.46 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, 2× CH), 7.53 (s, 1H, CH), 7.62 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, 2× CH), 9.88 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=120.6$  (CH), 126.7 (2× CH), 129.1 (2× CH), 132.2 (CH), 135.4 (C), 138.1 (C), 139.8 (C), 140.9 (C), 180.7 (C=S). HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{S}_2+\text{H}]^+$ : 268.9968; found: 268.9931.

4.6.7. *N-(5-(4-Methoxyphenyl)-3-thienyl)thiourea (5g)*. Yield: 64%; pale orange solid; mp 208 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=3.76$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.97 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, 2× CH), 7.26 (s, 1H, CH), 7.41 (s, 1H, CH), 7.52 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, 2× CH), 9.82 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=55.2$  ( $\text{OCH}_3$ ), 110.8 (C), 114.5 (2× CH), 118.8 (CH), 126.1 (CH), 126.4 (2× CH), 137.7 (C), 141.4 (C), 159.0 (C), 180.5 (C=S). HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2+\text{H}]^+$ : 265.0464; found: 265.0474. IR (KBr): 3360, 3259 ( $\text{NH}_2$ ), 3142 (NH), 1250 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$ .

4.6.8. *N-(4,5-Dihydronaphto[1,2-b]-3-thienyl)thiourea (5h)*. Yield: 87%; brown solid; mp 215 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=2.61$  (t,  $J=8.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.15–7.31 (m, 4H, 4× CH), 7.51 (s, 1H, CH), 9.30 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=21.7$  ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 115.2 (C), 121.9 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (C), 128.1 (CH), 130.8 (CH), 133.3 (C), 133.9 (C), 134.3 (CH), 135.6 (C), 181.6 (C=S). HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2+\text{H}]^+$ : 261.0515; found: 261.0534.

#### 4.7. One-step synthesis of thiourea; synthesis of *N*-[5-(4-methoxyphenyl)-3-thienyl]carbamidodithioic acid (5'g)

To a stirred solution of the corresponding thiophenamine (1 mmol) in DMF (5 mL) were added concd HCl (1 mL) and ammonium thiocyanate (1.5 mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 3 h. After cooling to rt, the mixture was poured into water (30 mL) and the precipitate formed was filtered, washed with water (2×10 mL), and dried to afford the crude product, which was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ $\text{EtOAc}$ , 1:1).

Yield: 30%; yellow solid; mp 78 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=3.77$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.97 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, 2× CH), 7.26 (s, 1H, CH), 7.42 (s, 1H, CH), 7.51 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, 2× CH), 8.23 (s, 1H, NH), 10.48 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=55.2$  ( $\text{OCH}_3$ ), 108.1 (CH), 114.5 (2× CH), 116.2 (CH), 126.0 (C), 126.5 (2× CH), 136.1 (C), 141.7 (C), 158.8 (C), 159.1 (C). HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2-\text{H}]^+$ : 263.0307; found: 263.0305. IR (KBr): 3269 (NH), 1653 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.8. Synthesis of thiazoles 6a–h; general procedure

To a stirred solution of the corresponding thiourea (1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) was added DDQ (1 equiv). The mixture was stirred at rt for 4 h. The layer was washed with a 2 M aqueous solution of NaOH (2×10 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and evaporated to afford the crude product, which was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ $\text{EtOAc}$ , 1:1).

**4.8.1. 5-Phenylselenolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (6a).** Yield: 86%; green solid; mp 149 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=7.13 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.26 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, CH), 7.37 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, 2× CH), 7.57 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, 2× CH), 7.68 (s, 1H, CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=116.5 (C), 116.9 (CH), 124.9 (2× CH), 127.4 (C), 129.1 (2× CH), 136.1 (C), 147.7 (C), 158.2 (C), 171.0 (C). HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>SSe+H]<sup>+</sup>: 280.9646; found: 280.9641.

**4.8.2. 5-(4-Chlorophenyl)selenolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (6b).** Yield: 64%; green solid; mp 186 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=7.15 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.40 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, 2× CH), 7.60 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, 2× CH), 7.72 (s, 1H, CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=117.4 (C), 117.6 (CH), 126.5 (2× CH), 128.9 (2× CH), 131.6 (C), 135.1 (C), 146.0 (C), 158.2 (C), 171.1 (C). HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>SSe+H]<sup>+</sup>: 314.9253; found: 314.9253.

**4.8.3. 5-(4-Methylphenyl)selenolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (6c).** Yield: 76%; green solid; mp 135 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.12 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2× CH), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2× CH), 7.61 (s, 1H, CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=20.7 (CH<sub>3</sub>), 115.8 (C), 116.3 (CH), 124.8 (2× CH), 129.6 (2× CH), 133.4 (C), 136.8 (C), 147.9 (C), 158.2 (C), 170.9 (C). HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>SSe+H]<sup>+</sup>: 294.9802; found: 294.9796.

**4.8.4. 5-(4-Methoxyphenyl)selenolo[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (6d).** Yield: 49%; brown solid; mp 201 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.92 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, 2× CH), 7.10 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, 2× CH), 7.53 (s, 1H, CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=55.2 (OCH<sub>3</sub>), 114.4 (2× CH), 115.7 (CH), 126.3 (2× CH), 128.9 (C), 147.7 (C), 154.2 (C), 158.2 (C), 158.8 (C), 170.9 (C). HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OSse+H]<sup>+</sup>: 310.9751; found: 310.9756.

**4.8.5. 5-Phenylthieno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (6e).** Yield: 86%; green solid; mp 186 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=7.25 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.27 (t, *J*=7.25 Hz, 1H, CH), 7.39 (t, *J*=7.25 Hz, 2H, 2× CH), 7.50 (s, 1H, CH), 7.62 (d, *J*=7.25 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=114.1 (CH), 117.9 (C), 124.6 (2× CH), 127.3 (CH), 129.1 (2× CH), 134.4 (C), 143.0 (C), 157.4 (C), 170.7 (C). HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 233.0202; found: 233.0202.

**4.8.6. 5-(4-Chlorophenyl)thieno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (6f).** Yield: 83%; green solid; mp 202 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=7.25 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.43 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH), 7.53 (s, 1H, CH), 7.64 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=114.7 (CH), 118.5 (C), 126.2 (2× CH), 128.9 (2× CH), 131.6 (C), 133.3 (C), 141.5 (C), 157.4 (C), 170.8 (C). HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 266.9812; found: 266.9810.

**4.8.7. 5-(4-Methoxyphenyl)thieno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (6g).** Yield: 50%; yellow solid; mp 232 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.95 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH), 7.35 (s, 1H, CH), 7.37 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.54 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=55.2 (OCH<sub>3</sub>), 112.9 (CH), 114.4 (2× CH), 116.5 (C), 126.1 (2× CH), 127.1 (C), 143.2 (C), 157.3 (C), 158.7 (C), 170.6

(C). HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 263.0307; found: 263.0299.

**4.8.8. 4,5-Dihydronaphto[1,2-*b*]thieno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (6h).** Yield: 91%; yellow solid; mp 233 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=2.79 (t, *J*=7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.91 (t, *J*=7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.10–7.29 (m, 4H, 4× CH), 7.30 (s, 2H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=22.2 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 116.5 (C), 121.3 (CH), 126.5 (C), 126.8 (CH), 127.0 (C), 128.1 (CH), 131.6 (C), 133.9 (CH), 135.1 (C), 155.6 (C), 170.9 (C). HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 259.0358; found: 259.0354.

**4.8.9. 5-(4-Methoxyphenyl)thieno[3,2-d][1,3]thiazol-2(1H)imine (6g).** Yield: 65%; orange solid; mp 259 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=3.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.91 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH), 7.42 (d, *J*=8.75 Hz, 2H, 2× CH), 7.68 (s, 1H, CH), 8.19 (s, 1H, NH), 10.18 (s, 1H, NH). IR (KBr): 3369 (NH), 2921 (NH), 1687 (C=N) cm<sup>-1</sup>.

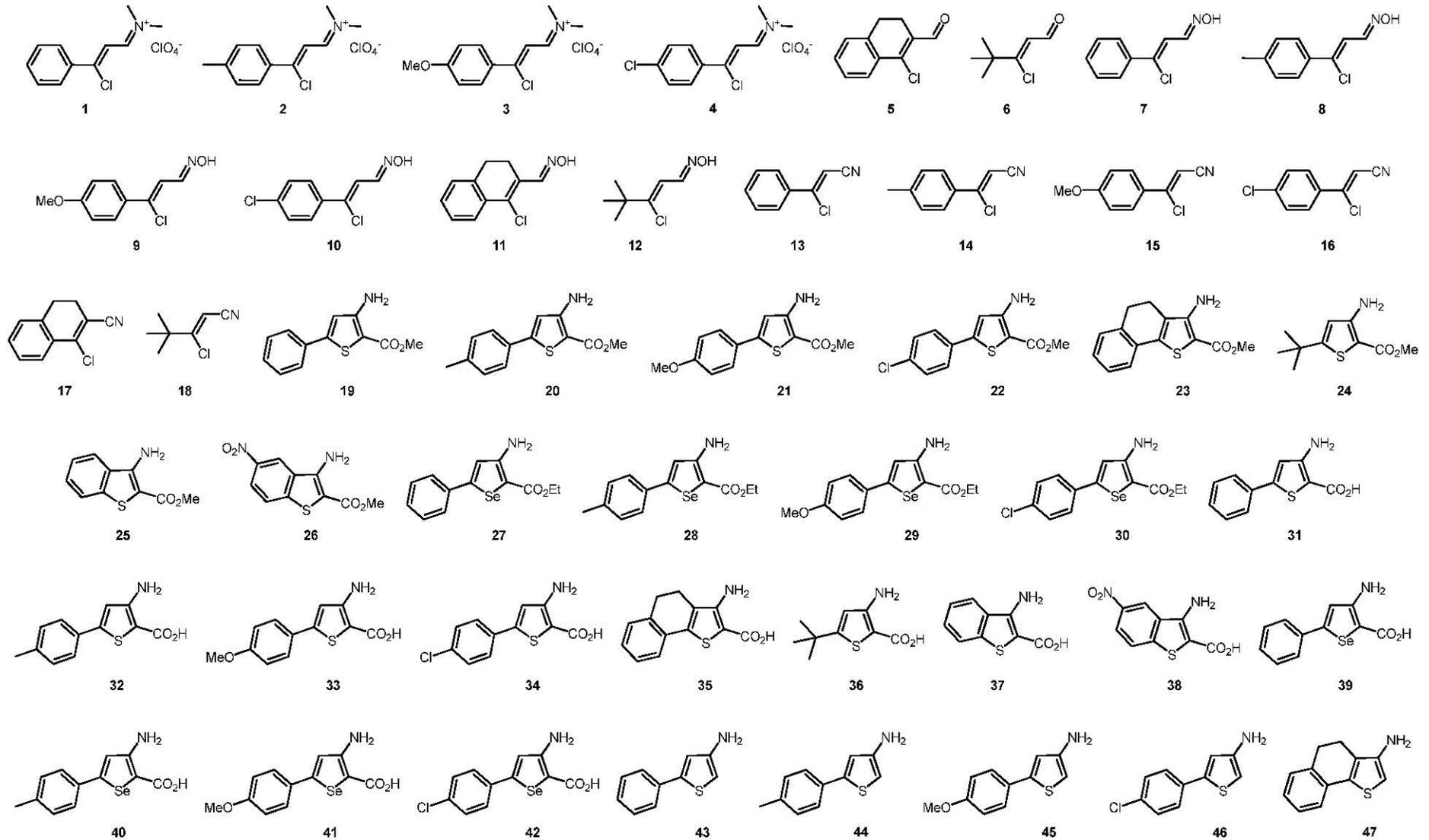
## Acknowledgements

We thank the 'Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche' for a Ph.D. grant to G.R. We thank also Veronique Vailant and Agnès Crepet for recording NMR.

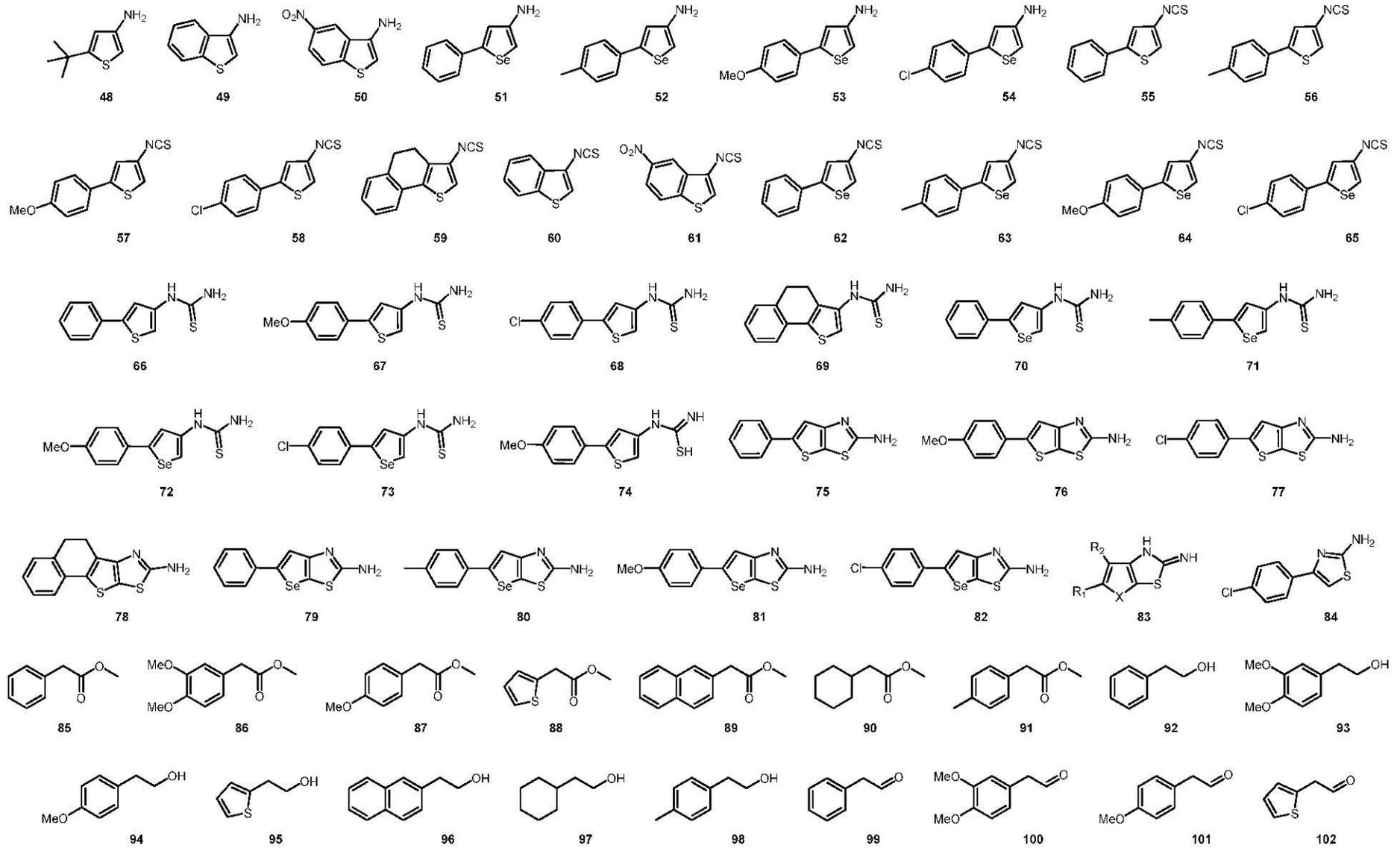
## References and notes

- Karegoudar, P.; Karthikeyan, M. S.; Prasad, D. J.; Mahalinga, M.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 261.
- Vijesh, A. M.; Isloor, A. M.; Prabhu, V.; Ahmad, S.; Malladi, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5460.
- Moldovan, C. M.; Oniga, O.; Pärvu, A.; Tiperciuc, B.; Verite, P.; Pörnau, A.; Crisan, O.; Bojita, M.; Pop, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 526.
- Kok, S. H. L.; Gambari, R.; Chui, C. H.; Yuen, M. C. W.; Lin, E.; Wong, R. S. M.; Lau, F. Y.; Cheng, G. Y. M.; Lam, W. S.; Chan, S. H.; Lam, K. H.; Cheng, C. H.; Lai, P. B. S.; Yu, M. W. Y.; Cheung, F.; Tang, J. C. O.; Chan, A. S. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3626.
- Andreani, A.; Rambaldi, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Andreani, F.; Gehret, J.-C. *Pharm. Acta Helv.* **1996**, *71*, 247.
- Budriesi, R.; Ioan, P.; Locatelli, A.; Cosconati, S.; Leoni, A.; Ugenti, M. P.; Andreani, A.; Di Toro, R.; Bedini, A.; Spampinato, S.; Marinelli, L.; Novellino, E.; Chiarini, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1592.
- Smirnova, N. G.; Zavarzin, I. V.; Krayushkin, M. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 144.
- Kvitko, I. Y. A.; Khozeeva, R. V.; Fedorova, N. S.; Smirnova, V. A.; El'tsov, A. V. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1979**, 474.
- Astrakhantseva, N. I.; Zhiryakov, Abramenko, P. I. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1975**, 1607.
- (a) Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5261; (b) Thomae, D.; Perspicace, E.; Xu, Z.; Henryon, D.; Schneider, S.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2982.
- (a) Abdillahi, I.; Revelant, G.; Datoussaid, Y.; Kirsch, G. *Synthesis* **2010**, *15*, 2543; (b) Revelant, G.; Hesse, S.; Kirsch, G. *Synthesis* **2010**, *19*, 3319.
- Barker, J. M.; Wood, M. L.; Huddleston, P. R. *Synth. Commun.* **1995**, 3729.
- Saeed, S.; Rashid, N.; Jones, P. G.; Ali, M.; Hussain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1323.
- Yarovenko, V. N.; Smirnova, N. G.; Bulgakova, V. N.; Zavarzin, I. V.; Krayushkin, M. M. *Zh. Org. Khim.* **2003**, *39*, 1232.
- Moneam, M. I. A.; El-Dean, A. M. K. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 2639.
- Bose, D. S.; Idrees, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 669.
- Lo, W. S.; Hu, W. P.; Lo, H. P.; Chen, C. Y.; Kao, C. L.; Vandavasi, J. K.; Wang, J. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5570.
- Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2008**, 1600.

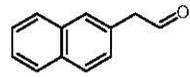
# Liste des molécules



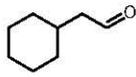
# Liste des molécules



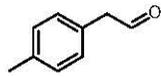
# Liste des molécules



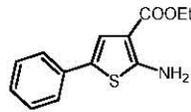
103



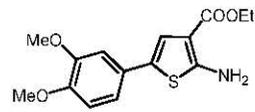
104



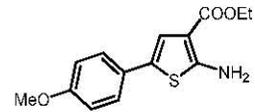
105



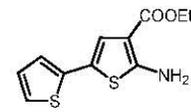
106



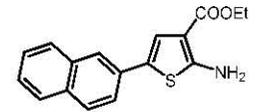
107



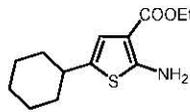
108



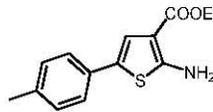
109



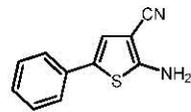
110



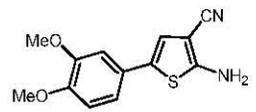
111



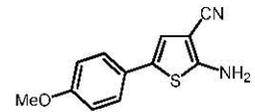
112



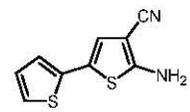
113



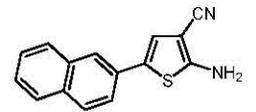
114



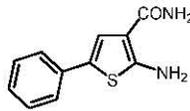
115



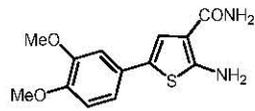
116



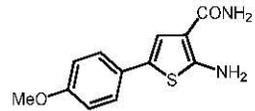
117



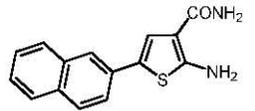
118



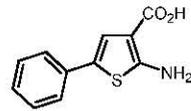
119



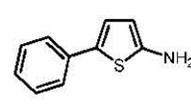
120



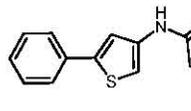
121



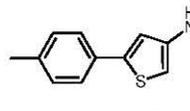
122



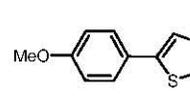
123



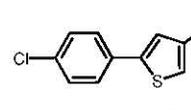
124



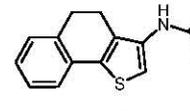
125



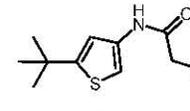
126



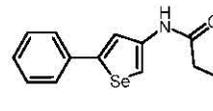
127



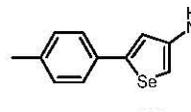
128



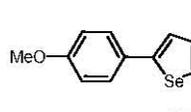
129



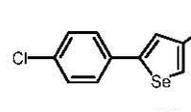
130



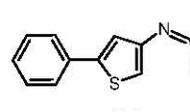
131



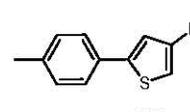
132



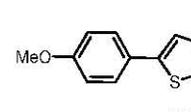
133



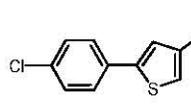
134



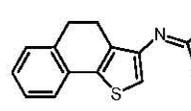
135



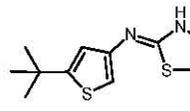
136



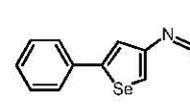
137



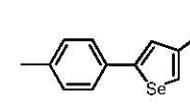
138



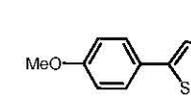
139



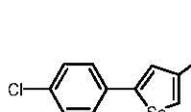
140



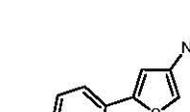
141



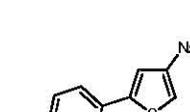
142



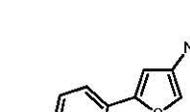
143



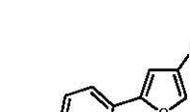
144



145

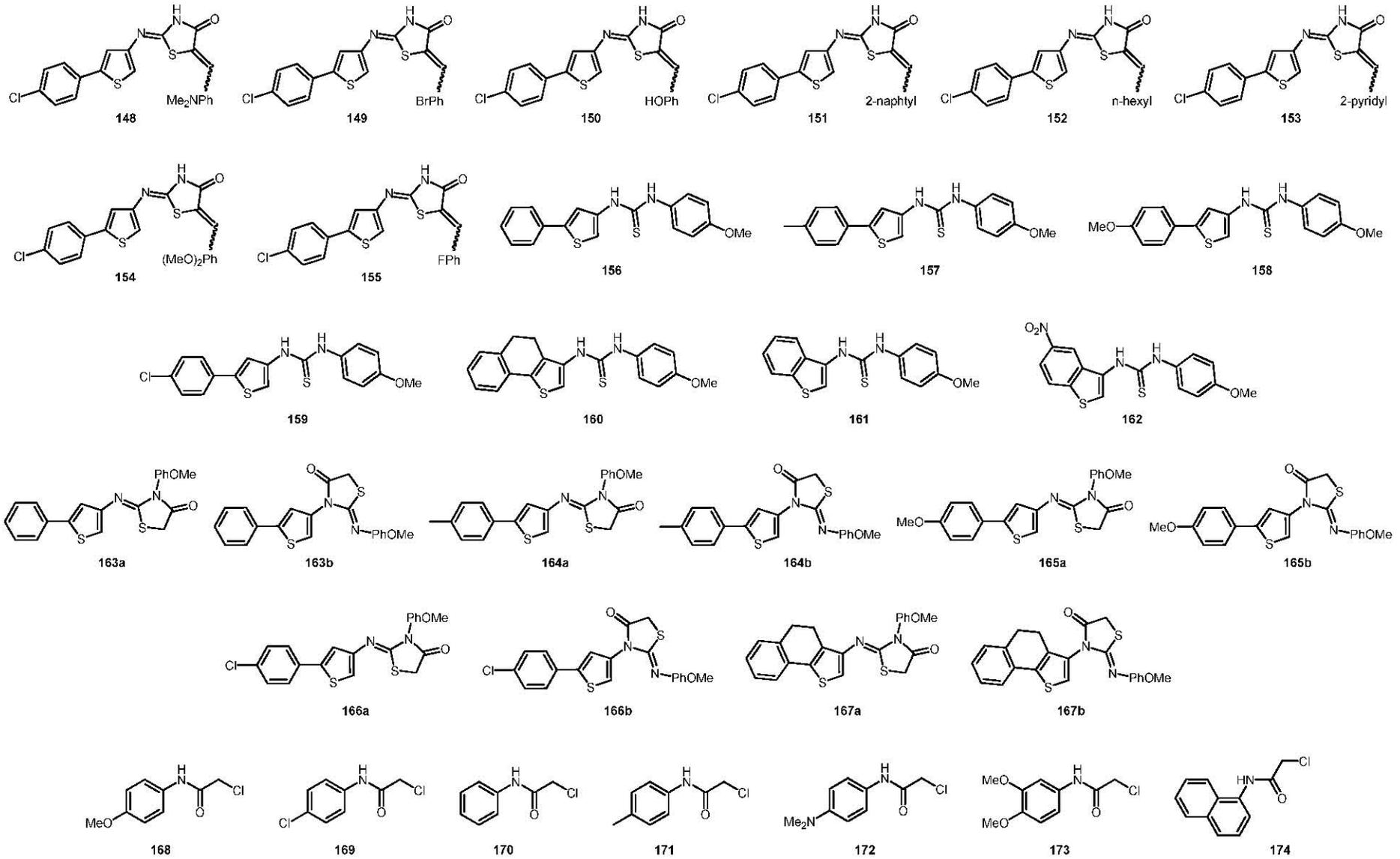


146

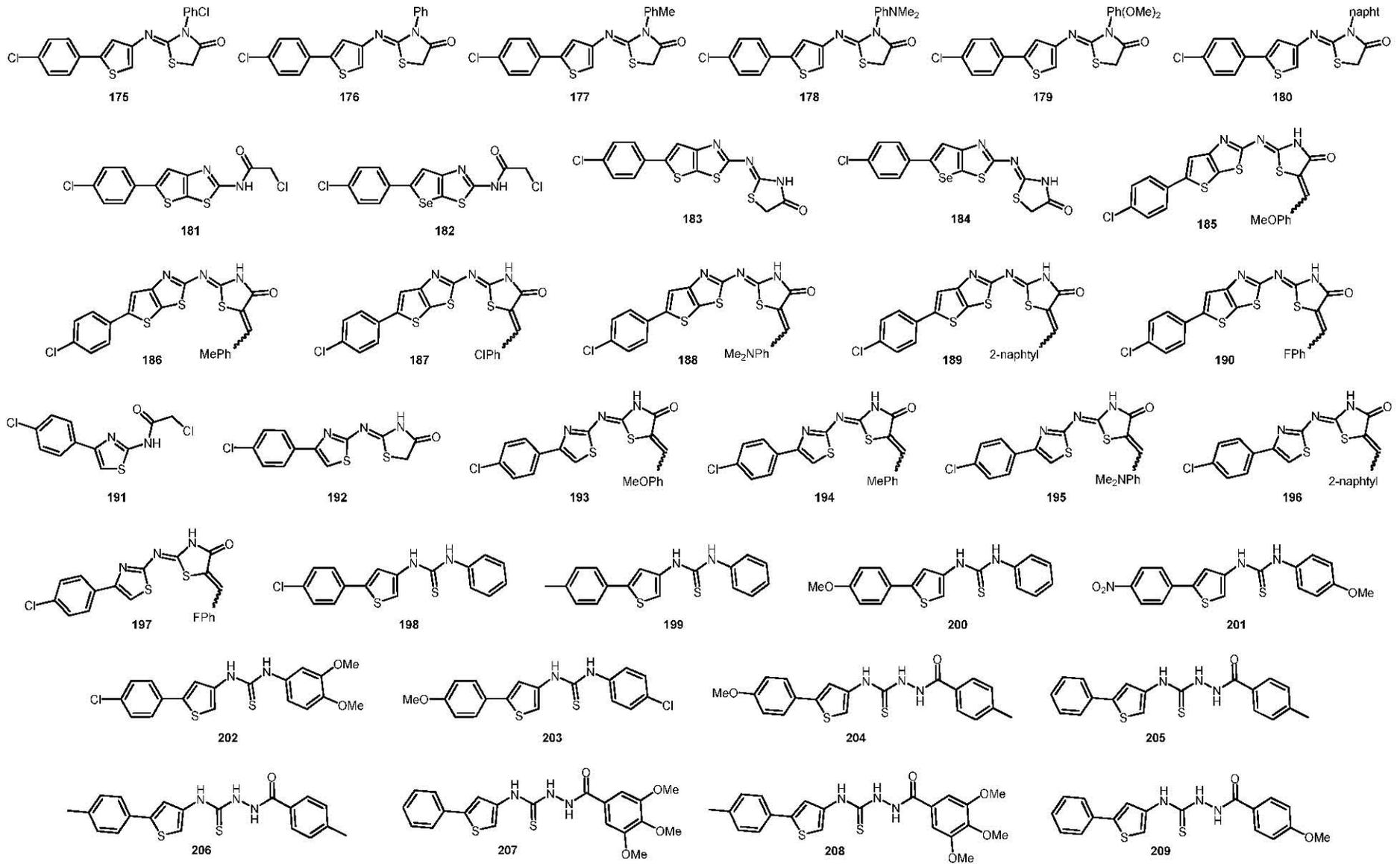


147

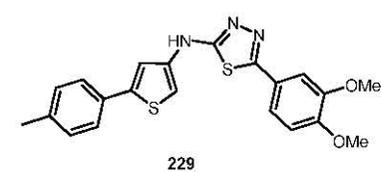
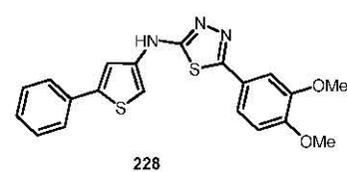
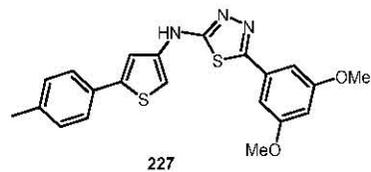
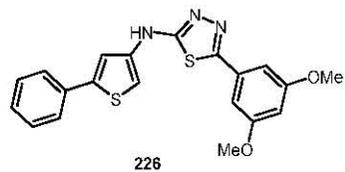
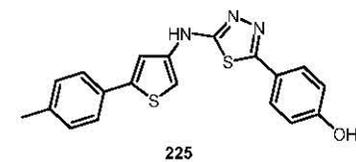
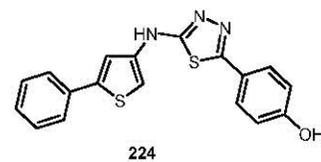
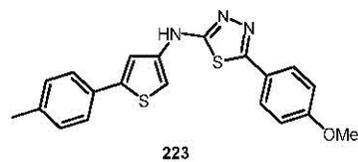
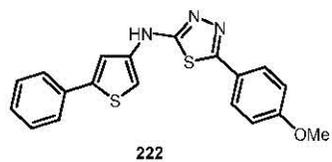
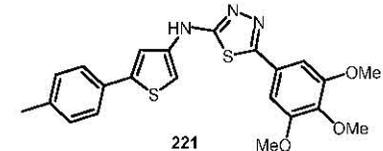
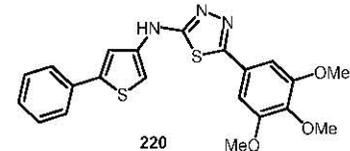
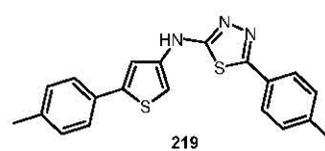
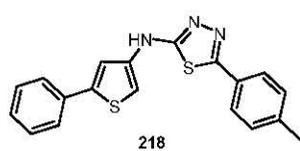
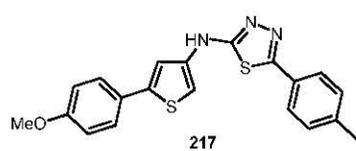
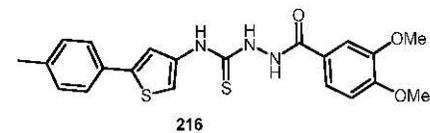
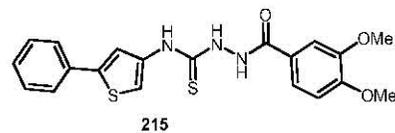
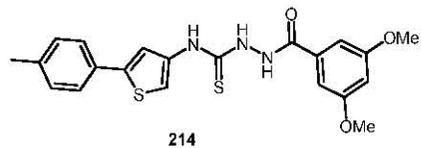
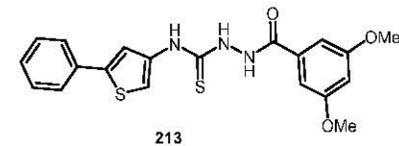
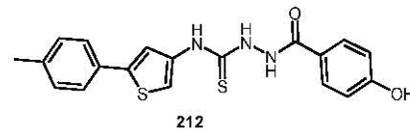
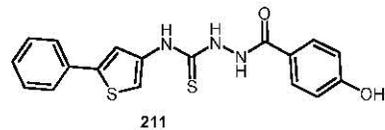
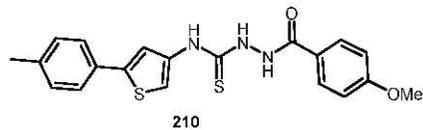
# Liste des molécules



# Liste des molécules



## Liste des molécules





## Résumé - Abstract

---

Le cancer, première cause de mortalité dans les pays développés, est une maladie aux origines diverses, caractérisée par une prolifération anarchique de cellules anormales. Celle-ci est principalement causée par un dérèglement du cycle cellulaire, qui assure en temps normal le renouvellement des cellules de l'organisme. De nombreuses thérapies sont actuellement utilisées afin de lutter contre cette maladie, mais leurs effets secondaires importants incitent à développer de nouveaux composés antitumoraux. Parmi ceux-ci, les dérivés de thiazolidinones apparaissent comme particulièrement intéressants, notamment du fait de la variété des cibles qu'ils semblent pouvoir atteindre.

Nous avons donc réalisé la conception, la synthèse et l'évaluation biologique de nouvelles séries de 2-iminothiazolidinones fonctionnalisées, à partir de composés hétérocycliques dont nous avons l'expérience au laboratoire (thiophène, sélénophène, thiazole), mais aussi de nouveaux précurseurs dont nous avons mis au point la synthèse au cours de nos travaux. La détermination du potentiel antiprolifératif de ces composés a permis d'isoler plusieurs structures prometteuses, présentant des  $IC_{50}$  de l'ordre du micromolaire sur les lignées cellulaires étudiées, et dont l'activité pourrait être liée à une capacité inhibitrice des phosphatases CDC25, principales régulatrices de la progression du cycle cellulaire.

**Mots-clés** : hétérocycles, thiazolidinones, cancer, antiprolifératif, cycle cellulaire

Cancer, which is the first cause of death care in developed countries, is a disease from various origins, and characterized by an uncontrolled proliferation of abnormal cells. This proliferation is mainly caused by a deregulation of the cell cycle, which usually provides the renewal of the organism cells. Many treatments are currently used to fight this disease, but showing important adverse effects. For this reason, the development of new antitumor compounds appears as a major challenge in medicinal chemistry. Among the investigated compounds, thiazolidinone derivatives appear as particularly interesting, especially due to the variety of targets they are described to interact with.

Thus, we performed the design, synthesis and biological evaluation of new series of variously functionalized 2-iminothiazolidinones, starting from heterocycles already investigated in the laboratory (thiophene, selenophene, thiazole), but also from new precursors developed during our investigations. Determination of the antiproliferative activity of those compounds allowed to isolate some promising structures, showing  $IC_{50}$  values in micromolar range on investigated cell lines, maybe due to the inhibition of CDC25 phosphatases, which are responsible of the cell cycle regulation.

**Keywords** : heterocycle, thiazolidinones, cancer, antiproliferative, cell cycle