



HAL
open science

Synthèses d'analogues thiophéniques des paullones, agents antitumoraux potentiels

Evelyne Migianu

► **To cite this version:**

Evelyne Migianu. Synthèses d'analogues thiophéniques des paullones, agents antitumoraux potentiels. Autre. Université Paul Verlaine - Metz, 2002. Français. NNT : 2002METZ014S . tel-01749695

HAL Id: tel-01749695

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01749695>

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE METZ

THESE

présentée en vue de l'obtention du grade de

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	20020455
Cote	S/MZ 02/14
Loc	

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ

Mention : Chimie Moléculaire

par

Evelyne MIGIANU

**SYNTHESE D'ANALOGUES THIOPHENIQUES
DES PAULLONES,
AGENTS ANTITUMORAUX POTENTIELS**

Soutenue le 17 Décembre 2002 devant la commission d'examen

J.-Y. LARONZE Professeur à l'Université de Reims (Rapporteur)

J.-Y. MEROUR Professeur à l'Université d'Orléans (Rapporteur)

A. COMMERCON Directeur de Département, Aventis, Vitry-sur-Seine

Y. FORT Professeur à l'Université de Nancy I

G. KIRSCH Professeur

M.-J. QUEIROZ Chargé de cours

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE DE METZ



031 465981 5

èse)

ugal

UFR Sci. F.A. - LIMBP

UNIVERSITE DE METZ

THESE

présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ

Mention : Chimie Moléculaire

par

Evelyne MIGIANU

<p>SYNTHESE D'ANALOGUES THIOPHENIQUES DES PAULLONES, AGENTS ANTITUMORAUX POTENTIELS</p>
--

Soutenue le 17 Décembre 2002 devant la commission d'examen

J.-Y. LARONZE	Professeur à l'Université de Reims (Rapporteur)
J.-Y. MEROUR	Professeur à l'Université d'Orléans (Rapporteur)
A. COMMERCON	Directeur de Département, Aventis, Vitry-sur-Seine
Y. FORT	Professeur à l'Université de Nancy I
G. KIRSCH	Professeur à l'Université de Metz (Directeur de thèse)
M.-J. QUEIROZ	Chargé de recherche à l'Université de Braga, Portugal

A mes parents

A tous ceux qui me sont chers

Remerciements

Le présent travail a été effectué au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique de la Faculté des Sciences de l'Université de METZ, sous la direction du Professeur Gilbert KIRSCH. Je tiens tout d'abord à le remercier et à lui exprimer ma reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son équipe il y a quatre ans déjà, pour m'avoir proposé ce sujet de recherche et pour l'intérêt qu'il n'a cessé de manifester pendant ces années.

Je remercie également La Ligue contre le Cancer de la Région Lorraine pour nous avoir fait confiance en ayant financé ce projet.

Je remercie le Professeur J.-Y. Laronze de l'Université de Reims, ainsi que le Professeur J.-Y. Mérour de l'Université d'Orléans pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le juger.

Je remercie également le Docteur A. Commerçon, Directeur de Département chez Aventis à Vitry-sur-Seine, le Professeur Y. Fort de l'Université de Nancy I et le Docteur M.-J. Queiroz, Chargé de recherche à l'Université de Braga au Portugal, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Ces travaux n'auraient pu se faire sans l'aide des techniciennes d'analyse : Véronique Poddig pour les spectres de RMN et les microanalyses, Christel Gilquin pour les spectres de masse et Delphine Dyda pour les spectres infra-rouges notamment.

Je ne peux oublier de remercier tous ceux qui ont partagé ces quatre années au laboratoire pour tous les bons moments passés ensemble, et plus particulièrement Dan Bernardi, Cécile Coindet, Mickaël Denancé, Stéphanie Etienne, Stéphanie Hesse, Jérôme Husson et Geoffroy Sommen.

Je remercie également le Docteur Alain Comel, Maître de Conférences, pour sa bonne humeur et ses conseils et le Professeur Marc Beley pour sa gentillesse.

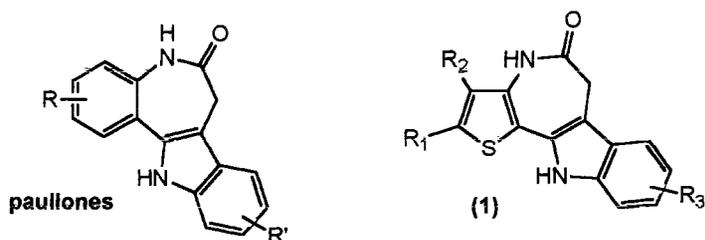
Enfin, je terminerais ces remerciements en pensant à ma famille -ma sœur plus spécialement- et mes amis qui m'ont encouragé pendant toutes ces années, et tout particulièrement à mes parents. Qu'ils voient dans ce mémoire l'aboutissement de leur patience, de leurs efforts et de leurs sacrifices.

Résumé

Dans le cadre d'un nouveau programme de recherche subventionné par la Ligue contre le Cancer de la Région Lorraine, nous nous sommes proposés il y a trois ans de synthétiser des analogues hétérocycliques des paullones. Ces composés sont décrits depuis une dizaine d'années par l'équipe de C. KUNICK et ont montré une activité antitumorale intéressante. Ils agissent comme inhibiteurs des CDK, protéines intervenant dans le déroulement du cycle cellulaire et présentant une suractivité dans de nombreuses tumeurs.

Dans la continuité de cette étude, nous avons alors envisagé de synthétiser des analogues de ces paullones où les cycles benzéniques seraient remplacés par des hétérocycles et plus particulièrement des thiophènes dans un premier temps.

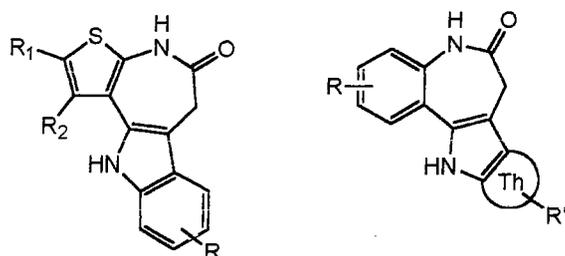
Au cours de ce travail, nous nous sommes plus particulièrement et plus longuement intéressés à la préparation des 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépine[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (1).



Dans un premier temps, nous avons réalisé leur synthèse par construction de l'indole, grâce à la méthode de FISCHER, en utilisant des thiéno[*b*]azépinédiones comme précurseurs. Celles-ci sont obtenues en six ou sept étapes au départ de cétones α -méthylées diversement substituées, via des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle.

Nous avons ensuite cherché à mettre au point une méthode alternative et originale de synthèse de ces mêmes composés tétracycliques par construction de l'azépinone en fin de synthèse.

Enfin, nous avons récemment envisagé la synthèse d'autres analogues thiophéniques des paullones, présentés ci-dessous, par construction de l'indole.

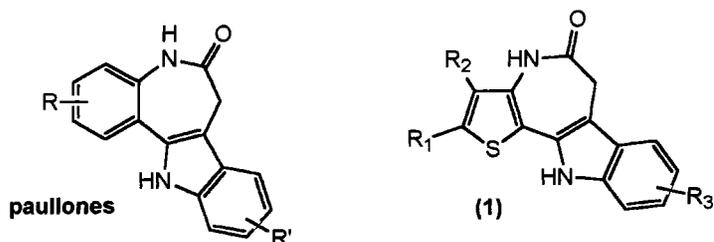


Summary

Three years ago, we started a new project, financially supported by La Ligue contre le Cancer de la Région Lorraine, in order to synthesize heterocyclic analogues of paullones. These compounds have been described by C. KUNICK and his colleagues for the last decade and have shown interesting antitumor activity. These molecules inhibit the CDK's activity, proteins which play an important role in the cellular cycle and show deregulations in various human tumors.

Therefore, preparation of heterocyclic analogues of these paullones was intended in order to evaluate the influence of a heterocyclic ring (particularly a thiophenic one) on antitumor activity, in comparison with a benzenic one.

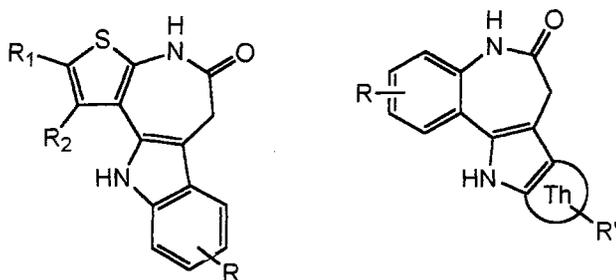
We have especially studied the preparation of the 6,11-dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino-[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (1).



Firstly, we realized their synthesis by building the indole moiety via FISCHER's method, and using thieno[*b*]azepinediones as starting materials. They were prepared in six or seven steps from substituted α -methylene ketones, via 3-aminothiophene-2-carboxylic acid alkyl esters.

Next, we tried to develop a new synthesis for these tetracyclic compounds by formation of the azepinone.

Lastly, the preparation of another thiophenic analogues of paullones, shown below, was started by synthesizing the indole ring.



Mots-clé

Paullones

Agents antitumoraux

Inhibiteurs des CDK

Analogues thiophéniques

Indole

Azépinone

6,11-Dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones

Synthèse indolique de FISCHER

Thiéno[*b*]azépinédiones

Key Words

Paullones

Antitumor agents

CDK's inhibitors

Thiophenic analogues

Indole

Azepinone

6,11-Dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones

FISCHER indole synthesis

Thieno[*b*]azepinediones

Abréviations

Ac	acétyl	HR/MS	spectrométrie de masse à haute résolution
at-g	atome-gramme		
<i>t</i> -Bu	<i>tertio</i> -butyl	I.R.	infra-rouge
CCM	chromatographie sur couche mince	<i>J</i>	constante de couplage
CDK	kinase dépendante des cyclines	<i>m</i>	multiplet
CKI	inhibiteur de kinase dépendante des cyclines	<i>M</i>	mol/L
conc.	concentré	<i>M</i> ⁺	pic moléculaire
d	doublet	Me	méthyl
Δ	chauffage	NMP	N-méthylpyrrolidinone
DME	diméthoxyéthane	p.F.	point de fusion
DMF	diméthylformamide	PPA	acide polyphosphorique
DMSO	diméthylsulfoxyde	ppm	parties par million
Eb	température d'ébullition	Rdt	rendement
éq.	équivalent	<i>R_f</i>	rapport frontal ou facteur de rétention
Et	éthyl	RMN	résonance magnétique nucléaire
GC/MS	chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse	q	quadruplet
Hal	halogène	s	singulet
Hét	hétérocycle	sl	singulet large
		t	triplet
		T.A.	température ambiante
		THF	tétrahydrofuranne

Sommaire

<u>Chapitre 1 : Introduction</u>	1
1.1. Rappels sur le cycle de division cellulaire	1
1.2. Découverte des CDK	3
1.3. Les CKI	4
1.3.1. Découverte des CKI	5
1.3.2. Intérêt des CKI	5
1.3.3. CKI connus	6
1.4. Travaux sur les paullones	7
1.5. Notre projet de recherche	8
<u>Chapitre 2 : Etat de la littérature sur les paullones</u>	10
<u>Chapitre 3 : Stratégies de synthèse</u>	22
3.1. Synthèse des 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5- <i>b</i>]indol-5(4 <i>H</i>)-ones	22
3.1.1. Première approche : par construction de l'indole	23
3.1.2. Seconde approche : par construction de l'azépinone	23
3.2. Introduction à la synthèse d'autres analogues thiophéniques de paullones	24
<u>Chapitre 4 : Synthèse des 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5-<i>b</i>]indol-5(4<i>H</i>)-ones par construction de l'indole</u>	26
4.1. Préparation des β -chloroacroléines	27
4.2. Préparation des β -chloroacrylonitriles	31
4.3. Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle substitués en position 5 et en positions 4 et 5	43
4.3.1. Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle par utilisation de sulfure de sodium et de bromoacétate d'éthyle	43
4.3.2. Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle par utilisation de thioglycolate d'alkyle	46

4.3.3. Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle à partir de nitriles α -méthyléniques via les α -hydroxyméthylènes correspondants	51
4.4. Préparation du 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle	52
4.5. Préparation des 3-amidothiophène-2-carboxylates d'alkyle	54
4.5.1. Préparation du chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique	55
4.5.2. Préparation des amides	56
4.6. Préparation des β -céto esters cycliques	58
4.6.1. Préparation de cétones cycliques et hétérocycliques à sept chaînons et plus	59
4.6.2. Bases utilisées lors de la condensation de DIECKMANN	60
4.6.3. Mécanisme de la condensation de DIECKMANN	63
4.6.4. Causes d'échecs lors de la condensation de DIECKMANN	64
4.6.5. Bibliographie concernant la synthèse de 2,5-dioxoazépine-4-carboxylates d'alkyle à partir de diesters	66
4.6.5.1. Travaux de GEISSMAN et CHO	66
4.6.5.2. Travaux de KUNICK	67
4.6.6. Recherche d'une base adéquate permettant la cyclisation des amidothiophènes diestérifiés synthétisés	68
4.6.7. Préparation des β -céto esters cycliques (11)	72
4.6.7.1. Discussion sur l'équilibre céto-énolique observé	74
4.6.7.2. Discussion sur le problème de transestérification	75
4.7. Préparation des thiénoazépinédiones	77
4.8. Préparation des thiénoazépino-indol-5-ones	80

Chapitre 5 : Essais de synthèse des 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones par construction de l'azépinone

5.1. Essais de synthèse indolique de FISCHER sur l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique	89
5.1.1. Préparation de l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique	91
5.1.2. Essais de synthèse indolique de FISCHER	91
5.2. Essais de synthèse indolique de FISCHER sur le 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrate de méthyle	96
5.2.1. Préparation du 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrate de méthyle	96

5.2.2. Essais de synthèse indolique de FISCHER	97
5.3. Essais de protection de la fonction acide de l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique	99
5.4. Essais de synthèse indolique de FISCHER sur la 3-chloro-1-(2-thiényl) propan-1-one	100
5.4.1. Préparation de la 3-chloro-1-(2-thiényl) propan-1-one	100
5.4.2. Essais de synthèse indolique de FISCHER	101
<u>Chapitre 6 : Introduction à la synthèse d'autres analogues thiophéniques de paulones</u>	104
6.1. Essais de synthèse de 4,9-dihydro-thiéno[2',3':3,2]azépino-[10,11- <i>b</i>] indol-10(11 <i>H</i>)-ones	104
6.1.1. Préparation des 2-aminothiophène-3-carboxylates d'éthyle	106
6.1.2. Préparation des 2-amidothiophène-3-carboxylates d'éthyle	107
6.2. Essais de synthèse de thiénopyrrolo-benzazépinones	108
6.2.1. Préparation de la 3,4-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azépine-2,5-dione	109
6.2.1.1. Méthode de MacPHILLAMY	110
6.2.1.2. Méthode de KUNICK	110
6.2.2. Essais de synthèse d'hydrazinothiophènes	112
<u>Chapitre 7 : Conclusions générales et perspectives</u>	114
<u>Chapitre 8 : Partie expérimentale</u>	120
Généralités	120
8.1. Synthèse des β-chloroacroléines (15)	121
8.2. Traitement des β-chloroacroléines (15) avec le chlorhydrate d'hydroxylamine	125
8.2.1. Synthèse du 5-(4-méthoxyphényl)-isoxazole (17b)	125
8.2.2. Synthèse des oximes (18) et des β-chloroacrylonitriles (14)	126
8.2.2.1. Description des oximes (18) synthétisés	127
8.2.2.2. Description des β-chloroacrylonitriles (14) synthétisés	129
8.3. Synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle (13) et (13')	132
8.4. Synthèse du 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle (13'g)	138
8.5. Synthèse des amides (12) et (12')	139

8.5.1. Préparation du monoester méthylique de l'acide succinique	139
8.5.2. Synthèse des 3-amidothiophènes diestérifiés (12) et (12')	140
8.6. Synthèse des β -céto esters cycliques (11)	145
8.7. Synthèse des thiéno[<i>b</i>]azépinédiones (2)	151
8.8. Synthèse des thiénoazépino-indol-5-ones (1)	155
8.9. Synthèse des cétones (19), (20) et (21)	160
8.9.1. Synthèse de la cétone (19)	160
8.9.2. Synthèse de la cétone (20)	161
8.9.3. Synthèse de la cétone (21)	162
8.10. Description des composés cyclisés issus des essais de synthèse indolique de FISCHER sur les cétones (19) et (21)	163
8.10.1. Description du composé cyclisé issu des essais de synthèse indolique de FISCHER sur la cétone (19)	163
8.10.2. Description du composé cyclisé issu des essais de synthèse indolique de FISCHER sur la cétone (21)	164
8.11. Synthèse des 2-aminothiophène-3-carboxylates d'éthyle (24)	165
8.11.1. Synthèse du 2-aminothiophène-3-carboxylate d'éthyle (24a)	165
8.11.2. Synthèse du 2-aminothiophène-3-carboxylate d'éthyle (24b)	165
8.12. Synthèse des amides (23)	166
8.13. Synthèse de la 3,4-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azépine-2,5-dione (9a)	168
8.13.1. Synthèse de l'amide (26a)	168
8.13.2. Synthèse de l'énol (25a)	169
8.13.3. Synthèse de la benzo[<i>b</i>]azépine-2,5-dione (9a)	170

Chapitre 9 : Références bibliographiques 171

Annexe : Publications

Chapitre 1 :

Introduction

1.1. Rappels sur le cycle de division cellulaire

Durant son cycle de vie, une cellule eucaryote peut s'engager dans plusieurs voies différentes. D'une part et par défaut, elle va proliférer c'est-à-dire qu'elle va subir l'enchaînement d'une multitude de cycles de division cellulaire. D'autre part, elle peut sortir de son état de prolifération de manière réversible, elle est alors en période de repos et on parle de phénomène de quiescence. Enfin, la cellule peut quitter le cycle de division cellulaire de manière irréversible lorsqu'elle est amenée à se différencier, ce qui constitue un état de spécialisation au niveau fonctionnel, ou lorsque son environnement conduit à sa mort qu'on appelle apoptose.

A l'exception des hématies, des cellules nerveuses et des fibres musculaires, toutes les cellules subissent donc un cycle où s'alternent deux grandes phases : la phase d'activité fonctionnelle ou interphase et la phase de multiplication ou mitose. Ces cellules sont ainsi susceptibles de se diviser c'est-à-dire de former par mitose deux cellules filles ayant les mêmes caractéristiques morphologiques et physiologiques que la cellule mère et finalement, le cycle cellulaire est l'ensemble des modifications qu'une cellule subit, entre sa formation par division de la cellule mère et le moment où cette cellule a fini de se diviser en deux cellules filles.

➤ L'interphase constitue la plus grande partie du cycle. Il s'agit de la période comprise entre la fin d'une division et le début de la suivante. Le noyau est alors mécaniquement inactif c'est-à-dire qu'il ne se divise pas. Pendant l'interphase, la cellule ne subit aucun changement morphologique, mais elle entre dans une phase de synthèse biologique (notamment protéique),

ayant pour but principal de répliquer fidèlement son matériel génétique. En effet, elle synthétise les enzymes et toutes les molécules qu'elle possédait avant la mitose. L'interphase se décompose en trois phases distinctes :

- la phase G_1 (G pour "gap") qui constitue une phase préparatrice de la phase S suivante. Toutes les protéines nécessaires à la duplication du génome sont alors synthétisées et des vérifications internes ont lieu. En effet, si par exemple certains facteurs de croissance viennent à se raréfier, la cellule sera incapable d'entamer un processus correct de réplication et le déroulement de son cycle sera donc interrompu. C'est à ce moment que la cellule entrera en différenciation, en apoptose ou dans un état de quiescence aussi appelé G_0 . C'est donc pendant cette phase (lors de l'initiation de nouveaux cycles de division cellulaire) que s'effectue la régulation la plus importante. Il existe pour cela un point de non-retour appelé point de restriction R situé à un stade tardif de G_1 , avant lequel une cellule fabrique tout ce dont elle a besoin pour créer deux cellules filles saines et au delà duquel, elle entre obligatoirement dans le cycle de division quel que soient les conditions du milieu ;

- la phase S qui représente le moment du cycle cellulaire où se déroulent la synthèse et la réplication du patrimoine génétique en une seule copie ;

- la phase G_2 qui est une phase courte, préparatrice à la mitose et qui débute dès que la réplication de l'ADN est achevée. Toutes les protéines encore manquantes et nécessaires à la division y sont synthétisées. De plus, l'intégrité des deux copies du génome est minutieusement vérifiée (et par défaut, elles seront réparées).

➤ Durant la mitose, encore appelée phase M, la cellule subit soudainement d'importants changements morphologiques très complexes. D'un point de vue macroscopique, un arrondissement de la cellule suivi d'une séparation en deux cellules filles est alors visible. Des études cellulaires et biochimiques ont révélé que plus aucune biosynthèse n'a alors lieu à ce stade. Par contre, des moteurs moléculaires permettent la coordination des chromosomes, les réarrangements cellulaires, et enfin, la division en deux copies parfaitement homologues quant à leur génome et leur morphologie.

Tout au long de la prolifération, la cellule va donc accumuler un grand nombre de facteurs indispensables, qui lui permettent d'obtenir une taille normale et essentiellement d'assurer sa duplication en deux cellules filles génétiquement identiques.

Toutefois, si une anomalie apparaît au cours d'un cycle de division, des éléments de contrôle (normalement toujours présents) sont alors sollicités : il peut y avoir réparation ou mort cellulaire. Cependant, des modifications génétiques (par des toxines, des infections virales) peuvent entraîner une défaillance au niveau de la régulation externe de la prolifération et au niveau de certains éléments de contrôle internes. Ces perturbations peuvent alors mener la cellule à une prolifération incontrôlée, le cancer.

1.2. Découverte des CDK¹

La division cellulaire nécessite donc la coordination de plusieurs événements. La clé de la compréhension de cette coordination est la découverte des kinases dépendantes des cyclines encore appelées CDK (pour "cyclin-dependent kinases"), qui régulent les différentes phases du cycle cellulaire.

Une telle kinase constitue une sous-unité catalytique car elle n'est active qu'attachée à une seconde sous-unité, régulatrice celle-là. Il s'agit d'une protéine appelée cycline en raison de sa concentration fluctuante au cours du cycle cellulaire et produite de façon ponctuelle dans le milieu intracellulaire. Il existe plusieurs CDK et cyclines, mais également plusieurs inhibiteurs de chaque CDK comme nous le verrons par la suite.

L'activation des CDK est également dépendante de la phosphorylation sur un résidu thréonine conservé (thr-161 dans CDK1, thr-160 dans CDK2 et thr-172 dans CDK4). La phosphorylation est exécutée par une "CDK-activating kinase" (CAK), elle-même composée d'une sous-unité catalytique CDK7, associée à une sous-unité régulatrice, la cycline H.

En bref, les événements du cycle cellulaire sont les suivants : il débute avec CDK4/cycline D et CDK2/cycline E qui poussent la cellule jusqu'en phase G₁. Leur fonction principale est de phosphoryler et d'inactiver la protéine du rétinoblastome Rb, un événement essentiel lorsque la cellule veut dupliquer son ADN. La transition G₁/S, d'où le point de restriction R sont donc régulés par ces deux CDK, CDK4/cycline D pouvant être considérée comme le contrôleur majeur du cycle cellulaire. En effet, quand la division est induite, le niveau

¹ Nabel, E.G. *Nature Reviews* 2002, 1, 587.

de cycline D augmente et CDK4 est alors activée. La cellule peut alors se diviser si elle décide qu'elle est prête à le faire et ceci est le rôle de CDK2/cycline E. Le niveau de cycline E monte progressivement pendant la phase G₁, tandis que la cellule accumule les matériaux nécessaires à la division, jusqu'à ce qu'il dépasse le seuil permettant d'activer CDK2.

L'apparition du complexe CDK2/cycline A est ensuite caractéristique de la phase S et est nécessaire afin de maintenir la production d'activité de la machinerie de réplication.

Le cycle se termine alors par l'apparition de CDK1/cycline B, préparant la cellule pour la mitose et dont la destruction constitue le signal pour entrer dans un nouveau cycle.

Le bon déroulement des événements du cycle de division cellulaire se fait grâce à des mécanismes de surveillance dont les dérèglements sont probablement à l'origine de l'accumulation d'erreurs qui participent à la progression cancéreuse.

La régulation défectueuse du point de restriction R est l'une des causes universelles du cancer. La quasi totalité des tumeurs montrent une augmentation de l'activité de CDK2/cycline E.

Nous noterons encore que lorsque l'on parle de défauts du cycle cellulaire dans les tumeurs, il s'agit non pas de défauts intrinsèques aux enzymes du cycle cellulaire mais de défauts de régulation de ces enzymes. En effet, une cellule tumorale a besoin que la machinerie de division cellulaire fonctionne parfaitement du fait qu'une tumeur est clonale, c'est-à-dire qu'elle dérive d'une seule cellule et qu'elle devra subir au moins 40 cycles de division avant d'engendrer une tumeur mortelle (10^{12} cellules).

1.3. Les CKI¹

L'activité des CDK est régulée non seulement par le niveau d'expression des cyclines et par la phosphorylation, mais également par la présence ou non d'inhibiteurs de ces kinases

¹ Nabel, E.G. *Nature Reviews* 2002, 1, 587.

dépendantes des cyclines notés CKI et qui bloquent alors le déroulement du cycle cellulaire au niveau de la phase G₁ notamment.

1.3.1. Découverte des CKI

La découverte de ces inhibiteurs de CDK date de la fin de l'année 1993 et a conduit en deux ans à l'explosion de données importantes les liant non seulement au contrôle de la prolifération cellulaire et à ses perturbations dans la cancérisation, mais aussi au couplage entre arrêt du cycle cellulaire et mise en place de la différenciation cellulaire. Cette découverte conduit également à mieux comprendre le lien entre certains cancers et le développement du tissu dans lequel ils apparaissent.

Les inhibiteurs des CDK se répartissent en deux familles appelées INK4 et KIP/CIP.

➤ Les membres de la famille INK4 (p16 notamment qui est le plus connu mais aussi p15, p18 et p19), ont été découverts comme des protéines qui se lient à CDK4 et CDK6, ce qui empêche leur association avec la cycline D. Ils inhibent ainsi la progression dans le cycle cellulaire, mais seulement en présence d'une protéine Rb fonctionnelle, Rb 110. Il apparaît donc que ces protéines agissent pour empêcher sa phosphorylation en inhibant CDK4 et CDK6, ce qui en font des suppresseurs de tumeurs.

➤ Les membres de la famille KIP/CIP (p21 en est le plus connu, mais également p27 et p57 par exemple) fonctionnent comme des complexes hétérotrimériques avec les CDK et les cyclines. Ils s'y lient et inhibent alors l'activité de la plupart des complexes CDK/cyclines. Toutefois, c'est pour le complexe CDK2/cycline E qu'ils ont le plus d'affinité (c'est le cas notamment de p21), bloquant ainsi la transition G₁/S au point de restriction R.

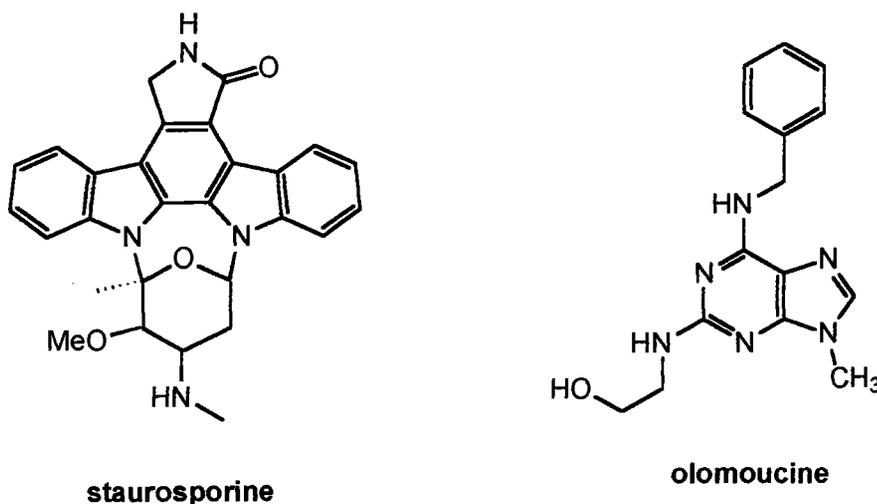
1.3.2. Intérêt des CKI

La surexpression des CDK et des cyclines est très souvent évoquée dans les cancers ainsi que la dérégulation des inhibiteurs protéiques naturels des CDK. Dans ce contexte, la recherche

d'inhibiteurs synthétiques puissants et sélectifs de tel ou tel complexe CDK/cycline est activement poursuivie dans le but d'identifier de nouveaux outils moléculaires qui pourraient, à terme, entrer dans de nouvelles stratégies thérapeutiques anticancéreuses.

1.3.3. CKI connus

Les premières générations de CKI ont donné lieu à des inhibiteurs de protéines kinases soit puissants mais non sélectifs, comme la staurosporine, soit sélectifs mais peu puissants, comme l'olomoucine (schéma 1). Cette dernière est un analogue de la purine qui inhibe essentiellement CDK1, CDK2 et CDK5, avec des IC *in vitro* de 7, 7 et 3 μM respectivement. Des études ont alors été menées, à partir de l'olomoucine comme tête de file, afin de concevoir des molécules beaucoup plus puissantes et avec une sélectivité renforcée.

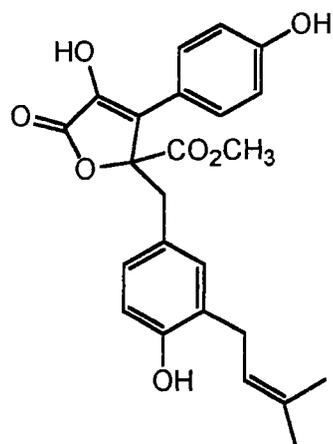


~Schéma 1~

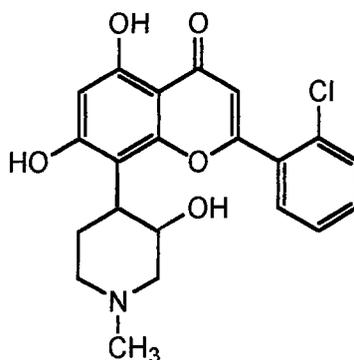
Cependant, le nombre d'agents chimiques agissant sélectivement comme des inhibiteurs de CDK reste limité.

Parmi eux, nous pouvons citer la butyrolactone (qui montre une activité antiproliférative pour les cellules cancéreuses du colon et du pancréas), le flavopiridol (qui est le premier inhibiteur de CDK à être entré en essais cliniques comme agent anticancéreux) et plusieurs

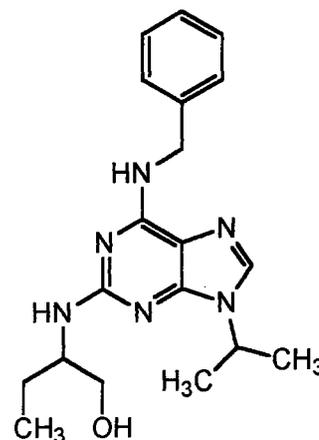
dérivés de la purine parmi lesquels se trouve la majorité des inhibiteurs de CDK connus, tels que l'olomoucine présentée ci-dessus ou encore la roscovitine (schéma 2).



butyrolactone



flavopiridol



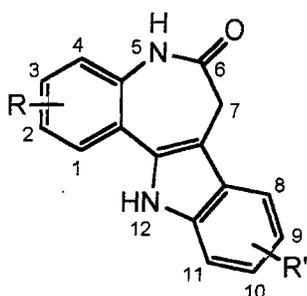
roscovitine

~Schéma 2~

1.4. Travaux sur les paullones

C'est dans l'objectif de préparer des molécules inhibitrices des CDK, plus puissantes et plus sélectives que s'inscrivent les recherches menées à partir de 1992 sur les indolo[3,2-d][1]benzazépin-6-ones (schéma 3).

Ces composés ont été appelés par la suite "paullones", en mémoire du Dr. Kenneth PAULL (1942-1998), inventeur de l'algorithme COMPARE que nous présentons ci-après. Ce nom a ainsi été proposé pour le composé non substitué et kenpaullone pour l'analogue 9-bromé (schéma 3).



paullone : R = R' = H

kenpaullone : R = H ; R' = 9-Br

~Schéma 3~

L'algorithme COMPARE^{1a} est un programme utilisé afin de détecter des similarités d'activité, de sélectivité et de mode d'action entre un produit testé et une référence, qui est ici le flavopiridol. Comme nous l'avons déjà dit, il s'agit d'un inhibiteur connu de CDK ayant montré une inhibition de la croissance cellulaire.

Ces études, menées à l'Institut National du Cancer (NCI) aux Etats-Unis, sur les bases de données disponibles de composés testés *in vitro* sur des cellules cancéreuses, ont ainsi suggéré plusieurs nouveaux inhibiteurs de CDK possibles, parmi lesquels la kenpaullone.

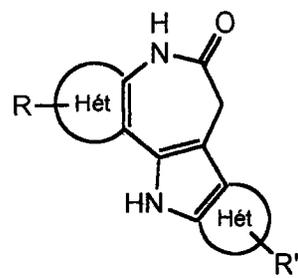
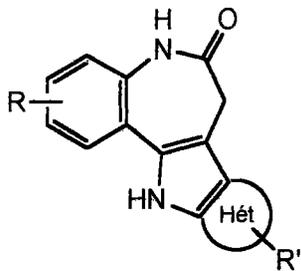
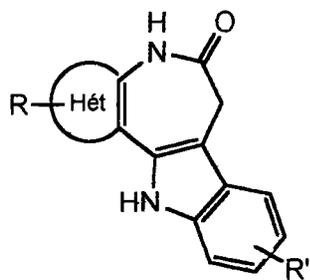
Les travaux sur les paullones ont notamment été développés par C. KUNICK à l'Institut de Pharmacie de l'Université de Bonn au début des années 1990, puis à l'Institut de Pharmacie de l'Université de Hambourg. Ces recherches ont donné lieu à des collaborations avec l'Institut National du Cancer situé à Rockville (Maryland, USA) et plus particulièrement avec la Division de Diagnostic et de Traitement du Cancer, mais également avec l'équipe de L. MEIJER au Centre National de la Recherche Scientifique de Roscoff en France.

1.5. Notre projet de recherche

Dans la continuité de ces recherches et dans le but d'étudier les relations entre la structure de la molécule et son activité, nous avons alors entrepris de synthétiser des analogues hétérocycliques de ces paullones (des analogues hétérocycliques d'anticancéreux ayant déjà montré des activités antitumorales supérieures à celles des analogues benzéniques).

Nous avons plus particulièrement envisagé un remplacement bioisostérique des éléments benzéniques par des cycles thiophéniques, tout en conservant le motif azépinone et le cycle pyrrolique qui confèrent très probablement son activité à la molécule ; d'où les structures ciblées suivantes (schéma 4) :

^{1a} Paull, K.D.; Hamel, E.; Malspeis, L. *Cancer Chemotherapeutic Agents*, American Chemical Society Books, 1995, 9-45.



avec Hét = thiophène

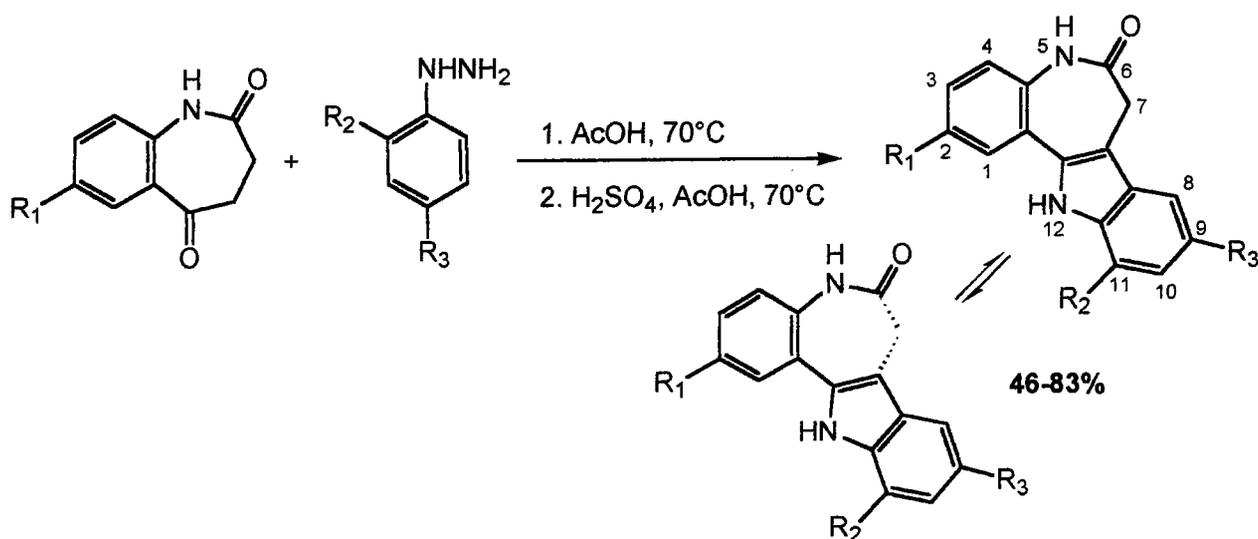
~Schéma 4~

Chapitre 2 :

Etat de la littérature sur les paullones

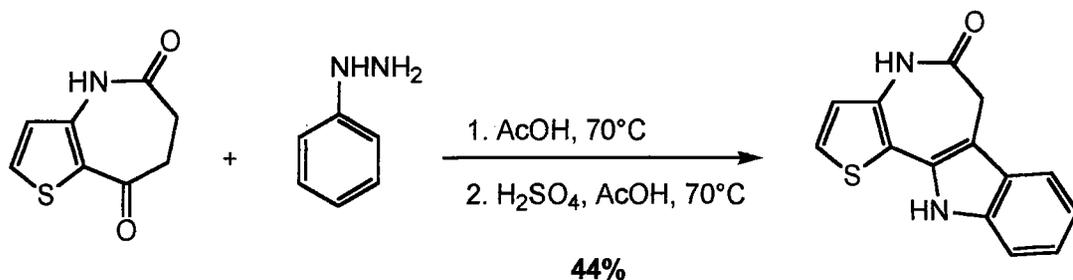
La première description de 7,12-dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazépin-6-(5*H*)-ones dans la littérature date de 1992, alors que ces composés ne s'appellent pas encore paullones.

En effet, KUNICK présente alors la synthèse de ces tétracycles mais également du 6,11-dihydro-thiéno-[3',2':2,3]azépine[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-one à partir de benzazépinédiones et de la 5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-thiéno[3,2-*b*]azépine-5,8-dione respectivement². Les cétones appropriées sont alors engagées dans une synthèse indolique de FISCHER en présence de la phénylhydrazine adéquate. La réaction est réalisée dans de l'acide acétique à 70°C et les hydrazones non isolées sont instantanément cyclisées au moyen d'acide sulfurique concentré (schémas 5 et 5').



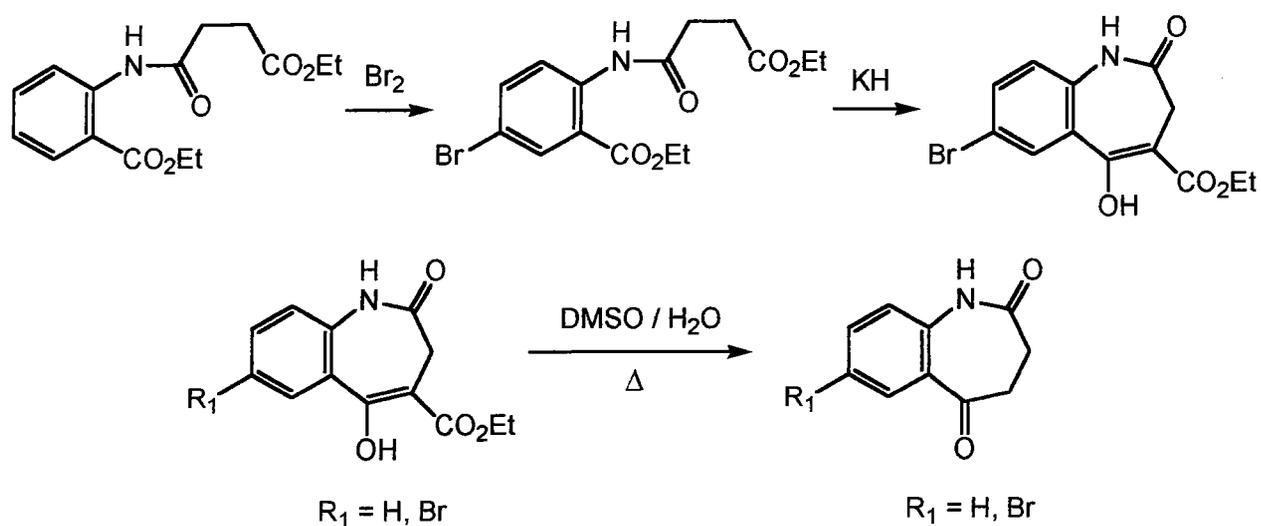
~Schéma 5~

² Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1992, 325, 297.

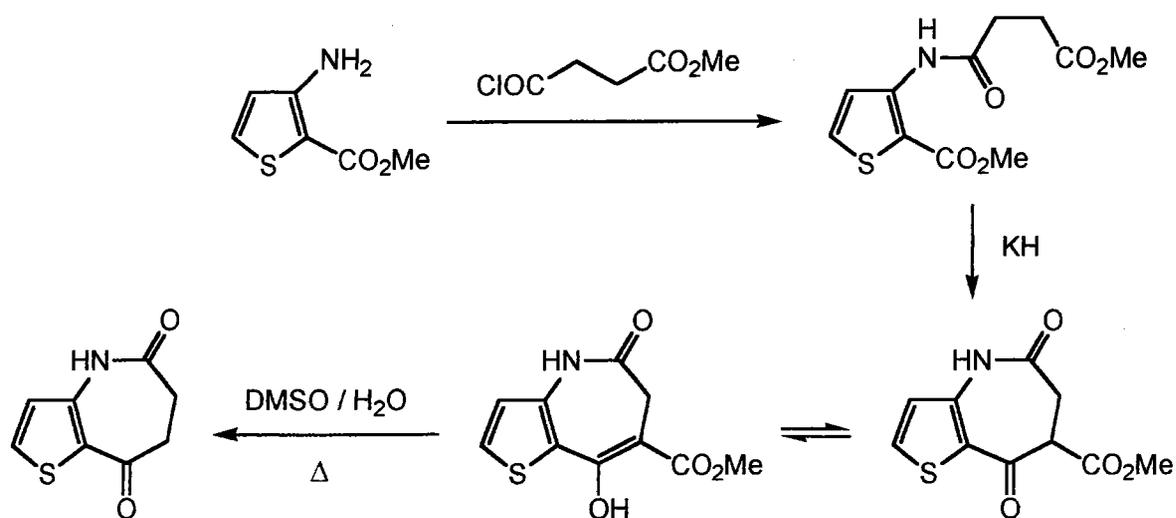


~Schéma 5~

Une méthode de synthèse des benzazépinediones et de la thienoazépinedione a été publiée par KUNICK³ en 1991 et est présentée ci-après (schémas 6 et 7).



~Schéma 6~



~Schéma 7~

³ Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1991, 324, 579.

D'une manière générale, les azépinédiones sont alors obtenues lors d'une réaction de KRAPCHO par hydrolyse dans du DMSO et de l'eau de la fonction ester du β -céto ester correspondant (présent sous forme énolique ou non) puis décarboxylation par chauffage de l'acide β -cétonique qui en résulte.

Le 5-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azépine-4-carboxylate d'éthyle ($R_1 = H$) a été préparé selon une méthode décrite par MacPHILLAMY et coll. ⁴ à partir d'antranilate d'éthyle et de succinate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium ; tandis que le dérivé bromé correspondant ($R_1 = Br$) et l'analogue thiophénique ont été synthétisés par réaction de DIECKMANN avec utilisation d'hydrure de potassium sur les amides diestérifiés précurseurs.

Comme nous l'avons déjà dit au paragraphe 1.4., la kenpaullone a été identifiée comme inhibiteur potentiel de CDK par l'algorithme COMPARE. Les tests réalisés ont montré une sélectivité de cette molécule pour CDK1, CDK2 et CDK5.

Nous rappellerons que le paramètre permettant de mesurer l'activité inhibitrice d'une molécule est l' IC_{50} qui correspond à la concentration de ce composé nécessaire pour inhiber l'activité d'une enzyme de 50%. D'autre part, l'activité antitumorale *in vitro* des paullones est exprimée au moyen de trois paramètres :

- $\log GI_{50}$; GI_{50} étant la concentration molaire d'un composé nécessaire pour inhiber la croissance des cellules de 50% (après 48 heures d'exposition) ;

- $\log TGI$; TGI étant la concentration molaire nécessaire pour inhiber totalement la croissance des cellules ;

- $\log LC_{50}$; LC_{50} étant la concentration molaire conduisant à 50% de mort cellulaire.

⁴ MacPhillamy, H.B.; Dziemian, R.L.; Lucas, R.A.; Kuehne, M.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2172.

La kenpaullone qui présente un IC_{50} de $0,4 \mu M$ a un pouvoir inhibiteur comparable à celui du flavopiridol ($0,3 \mu M$) mais une activité antiproliférative modeste avec un $log GI_{50}$ de $-4,4 M$, faible par rapport à celui du flavopiridol ($-7,2 M$).

Le but des travaux menés par la suite était alors de rechercher d'autres paullones, inhibiteurs de CDK, ayant une activité antitumorale. Pour cela, des études de relation entre la structure de la paullone et son activité ont été effectuées, et plus précisément concernant l'influence de la nature des substituants et des positions de substitution, sur l'activité inhibitrice des CDK⁵.

C'est dans cet objectif que des modifications structurales de la kenpaullone ont été réalisées, et plus précisément afin de mesurer le pouvoir d'inhibition vis-à-vis des CDK1/cycline B des molécules obtenues, et de le comparer à celui du flavopiridol et de la roscovitine ($IC_{50} = 0,65 \mu M$).

Ainsi, les essais réalisés ont montré d'une part que la présence d'un substituant en position 9 sur la paullone est la plus favorable pour l'inhibition des CDK ; un atome de brome en position 10, 11 ou même 2 la diminuant considérablement.

D'autre part, un groupement attracteur en position 9 (CN ou NO_2) est susceptible d'augmenter l'activité inhibitrice des CDK, tandis que le remplacement de l'atome de brome par un groupement +M tel que le groupement méthoxy ou +I tel qu'un méthyle la fait chuter. Ainsi, le dérivé 9-cyano (qui a été préparé par réaction de ROSENMUND-VON BRAUN sur la kenpaullone par utilisation de CuCN dans de la NMP) présente un IC_{50} de $0,024 \mu M$; le dérivé 9-nitré également appelé alsterpaullone ayant quant à lui un IC_{50} de $0,035 \mu M$. Autant dire que ces deux composés montrent un pouvoir inhibiteur de plus de dix fois supérieur à celui de la kenpaullone, mais également un GI_{50} augmenté de cent fois par rapport à cette même molécule.

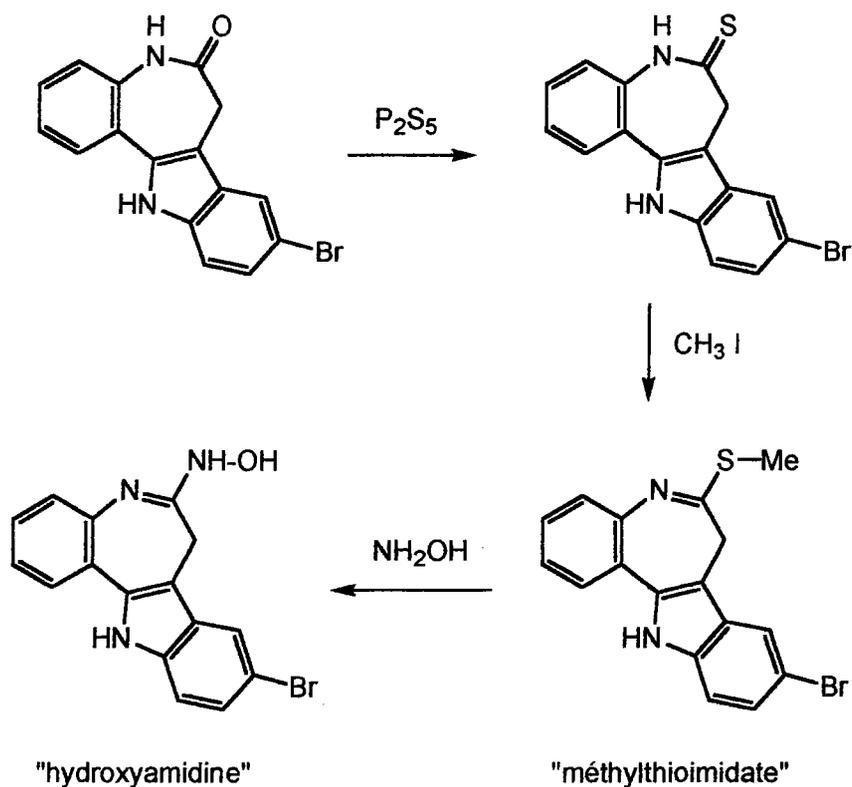
Nous ajouterons que le remplacement de l'atome de brome en position 9 sur la paullone par un groupement trifluorométhyle conduit à une activité inhibitrice similaire.

⁵ Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Sausville, E.A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2909.

Enfin, une substitution sur le radical phényl en positions 2 et 3 cette fois, par deux groupements méthoxy est favorable à l'inhibition des CDK et a montré un pouvoir antitumoral *in vitro* intéressant.

D'autres modifications, autres que des variations de substituants ou de positions, ont été étudiées parmi lesquelles la substitution des atomes d'azote par des alkyles ou un groupement Boc, l'atome d'hydrogène étant alors bien souvent arraché par de l'hydrure de sodium. Toutefois, ces variations structurales conduisent à une diminution de l'inhibition des CDK.

C'est aussi le cas lors de changements réalisés au niveau de la fonction lactame. En effet, le thiolactame, le "méthylthioimide" et l'"hydroxyamidine" présentés ci-dessous (schéma 8) sont également moins puissants que la kenpaullone en tant qu'inhibiteurs de CDK1.



~Schéma 8~

Certains composés présentant des pouvoirs inhibiteurs de CDK1 moyens donnent des résultats prometteurs au niveau du screening sur des cellules tumorales avec de bons GI₅₀. C'est le cas par exemple des composés substitués en position 12 par un groupement Boc et du "méthylthioimidate" vu précédemment.

C'est également le cas de l'alsterpaullone (dérivé 9-NO₂) qui présente un IC₅₀ moins bon que le dérivé 9-cyano correspondant mais qui montre un log GI₅₀ plus grand que ce dernier, qui lui n'a pas d'activité antitumorale *in vitro*. L'alsterpaullone a d'ailleurs été sélectionnée pour un développement pré-clinique dans le programme du NCI.

Ainsi, l'inhibition des CDK1/cycline B n'est pas une propriété biologique essentielle déterminant l'activité antiproliférative de ces paullones. Cependant, cette activité antitumorale peut être aussi due à l'inhibition d'autres kinases impliquées dans le cycle cellulaire, d'où la nécessité dans ce cas, d'études complémentaires.

Le tableau récapitulatif ci-après (tableau 1) présente les différentes paullones synthétisées jusque là, ainsi que leurs IC₅₀ et log GI₅₀.

Nous avons indiqué en gras les résultats intéressants obtenus concernant l'inhibition CDK1/cycline B et l'activité antitumorale *in vitro*.

Structure des paullones préparées :

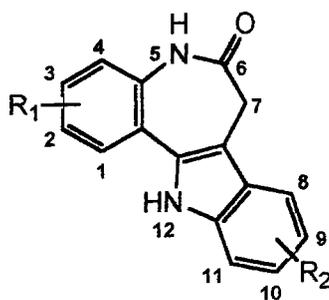


Tableau 1 : Inhibition CDK1/cycline B et activité antitumorale *in vitro* des paullones

Composé	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)	Log GI ₅₀ (M)
Flavopiridol			0,3	-7,2
Roscovitine			0,65	-4,8/-4,7
a (kenpaullone)	H	9-Br	0,4	-4,4/-4,3
b	H	10-Br	1,3	-4,8
c	H	H	7	-4,5
d	H	9-Cl	0,6	-4,1
e	H	9-F	1,6	-4,6
f	H	9-OMe	0,9	-4,6
g	H	9-Me	2,0	-4,0
h	H	9-CF ₃	0,4	-4,1
i	H	9-CN	0,024	-4,1
j (alsterpaullone)	H	9-NO ₂	0,035	-6,4/-6,5
k	H	11-Cl	1,4	-4,0
l	H	11-Br	1,3	-4,3
m	H	11-Me	3,0	-4,5
n	H	11-Et	3,8	-4,2
o	H	8,10-di Cl	2,5	-4,0
p	2-Br	H	3,3	-4,0
q	2-Br	9-Br	0,3	-4,0
r	2-Br	9-CF ₃	0,24	-4,0
s	2,3-di OMe	H	4,3	-4,5
t	2,3-di OMe	9-Br	0,2	-5,2/-5,1
u	2,3-di OMe	9-CF ₃	0,28	-5,2/-5,3

Composé	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)	Log GI ₅₀ (M)
v	4-OMe	H	430	-4,1
w	4-OMe	9-Br	250	-4,6/-4,8
x	2,3-di OH	9-Br	3,0	-4,0
y	4-OH	9-Br	40	-4,4

D'autres modifications ont encore été réalisées par la suite, notamment au niveau des substituants présents sur les cycles benzéniques.

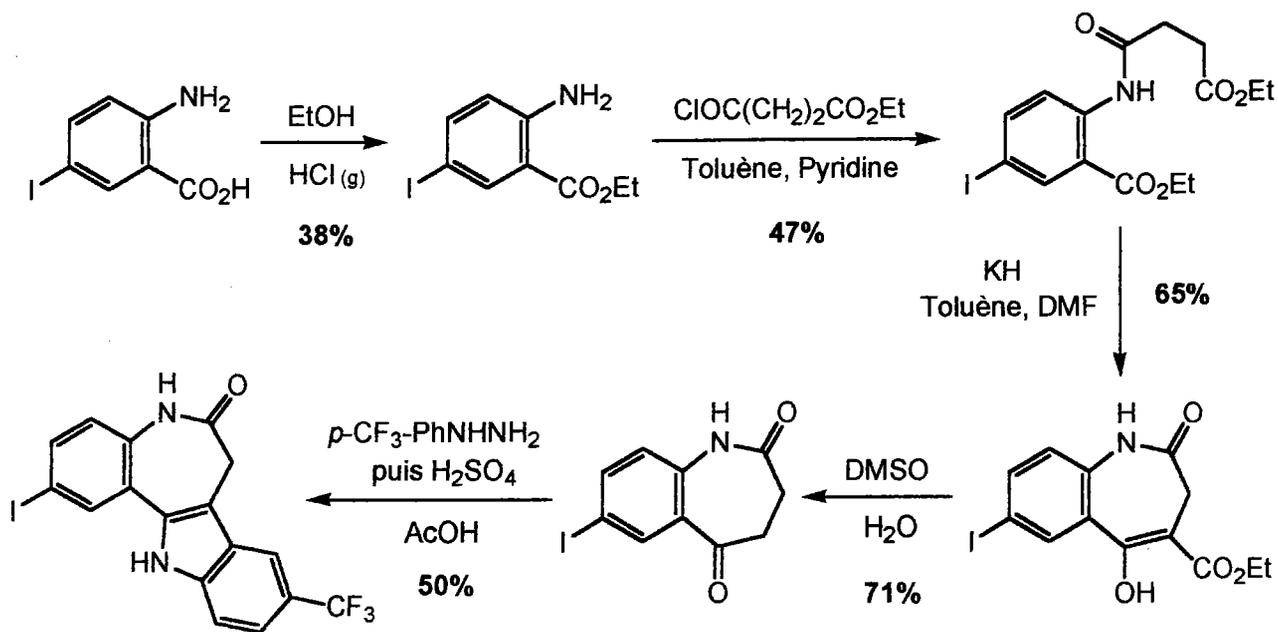
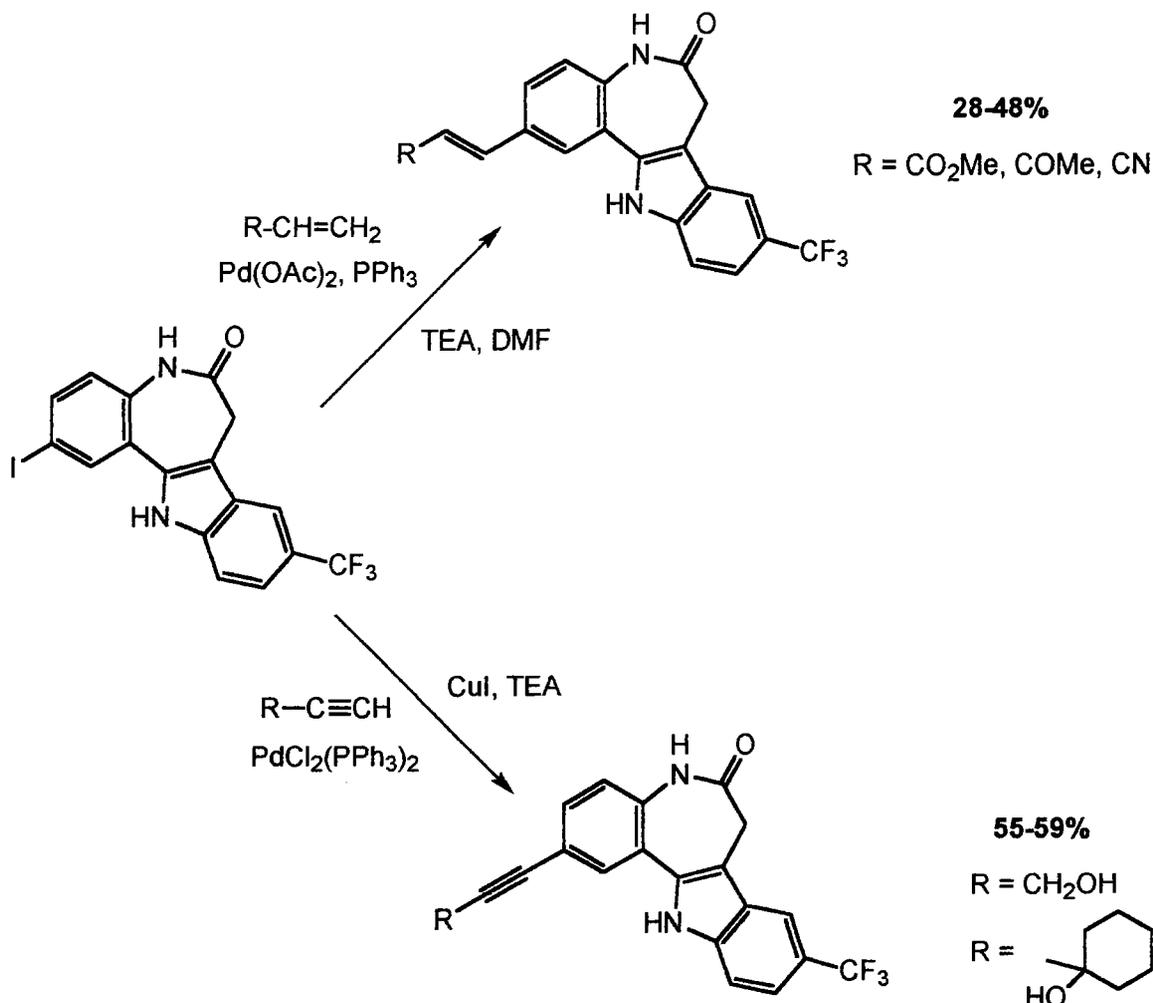
La paullone substituée en position 9 par un groupe trifluorométhyle présentait de bons résultats au niveau de l'inhibition CDK1/cycline B. Ils sont en effet équivalents à ceux de la kenpaullone lorsque R₁ = H et encore meilleurs lorsque la position 2 est occupée, avec cependant, une activité antiproliférative souvent plus faible, d'où l'étude de nouveaux substituants en cette position.

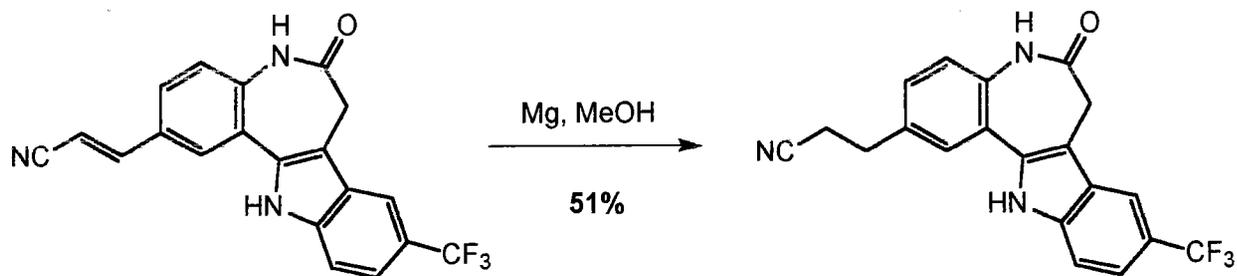
Ainsi, des paullones avec un groupement trifluorométhyle en position 9 et une chaîne carbonée en position 2 ont été synthétisées par couplage de HECK ou SONOGASHIRA entre le dérivé iodé correspondant et un alcène ou un alcyne terminal respectivement⁶ (schéma 9).

La paullone substituée en position 9 par un groupement CF₃ et en position 2 par un atome d'iode a été préparée selon la méthode déjà décrite au début de ce chapitre (schéma 10).

D'autre part, le composé substitué en position 2 par un alcène où R = CN a subi une réduction au niveau de la double liaison (schéma 11) et les tests réalisés sur ce dérivé porteur d'un groupement 2-cyanoéthyl conduisent à une augmentation de l'inhibition CDK1/cycline B et de l'activité antiproliférative.

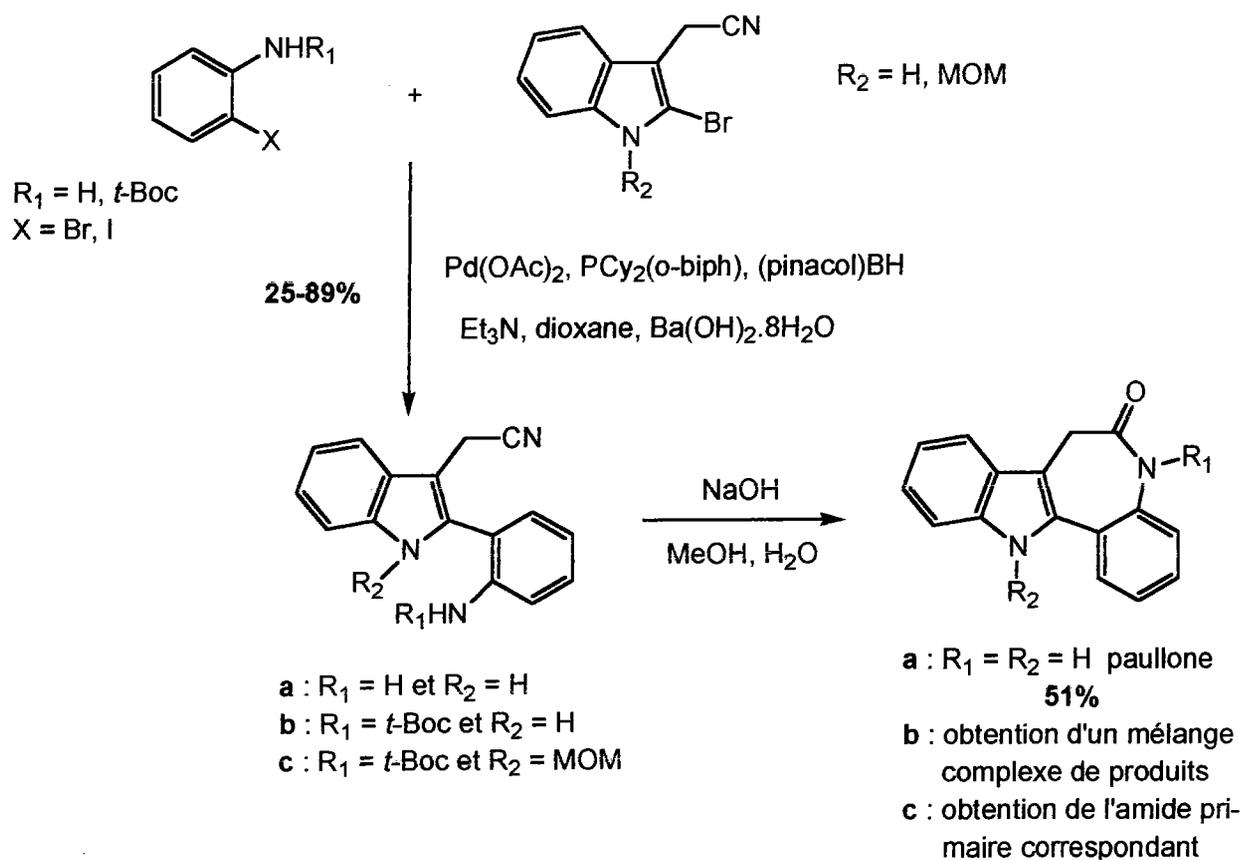
⁶ Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Jalluri, R.K.; Sausville, E.A.; Leost, M.; Meijer, L. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 567.





~Schéma 11~

Nous citerons encore les travaux récents d'un groupe de chercheurs de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette qui a décrit la synthèse de la paullone non substituée⁷. Celle-ci a été obtenue par cyclisation entre une amine et un acide issu de l'hydrolyse d'un nitrile, par la soude dans du méthanol et de l'eau (schéma 12). Ce nitrile intermédiaire a quant à lui été préparé par une réaction catalysée par du palladium, couplant une boration et un couplage de SUZUKI.

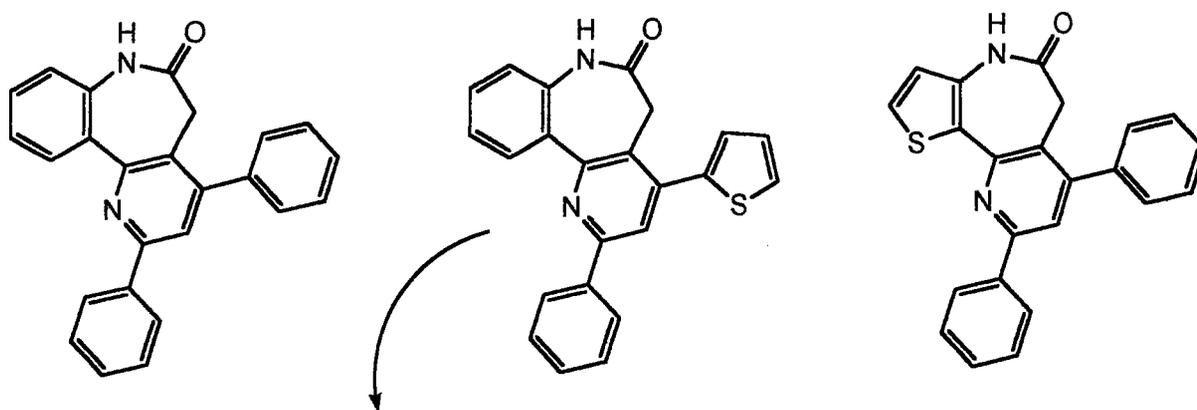


~Schéma 12~

⁷ Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1199.

Enfin, pour conclure, nous présenterons rapidement quelques structures décrites par KUNICK, dérivant des paullones où le squelette même de la molécule a cette fois été modifié⁸⁻¹¹.

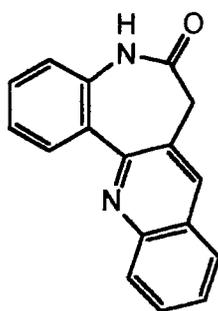
Il s'agit par exemple des pyrido-benzazépinones ou de la pyrido-thiénoazépinone suivantes (schéma 13) :



Ce composé présente une activité anti-tumorale *in vitro* et une sélectivité pour les cellules du cancer du rein remarquables.

~Schéma 13~

Des quinoléino-benzazépinones ont également été synthétisées telles que celle indiquée ci-dessous non substituée (schéma 14). Ces structures présentent toutefois de moins bons résultats au niveau de l'activité que ceux obtenus en série pyridinique.



~Schéma 14~

⁸ Kunick, C; Link, A. *J. Het. Chem.* **1995**, *32*, 803.

⁹ Kunick, C. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2299.

¹⁰ Link, A.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1299.

¹¹ Link, A.; Zaharevitz, D.W.; Kunick, C. *Pharmazie* **1999**, *54*, 163.

D'autres variations structurelles sur ces molécules, au niveau du lactame notamment, ont encore été réalisées, celui-ci ayant été transformé en thiolactame, en amidine ou en "méthylthioimidate".

Les résultats obtenus semblent toutefois indiquer que le lactame ou le thiolactame sont des fonctions importantes pour le caractère pharmacophore des composés antitumoraux décrits ici, tout comme la présence d'un atome d'hydrogène sur l'azote de l'azépine.

Chapitre 3 :

Stratégies de synthèse

Plusieurs stratégies de synthèse s'offrent à nous pour la construction de systèmes tétracycliques analogues des paullones.

Nous avons retenu de travailler sur celles concernant la formation de l'indole ou de l'azépinone en fin de synthèse afin d'accéder aux composés ciblés, et notamment aux 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépinino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones.

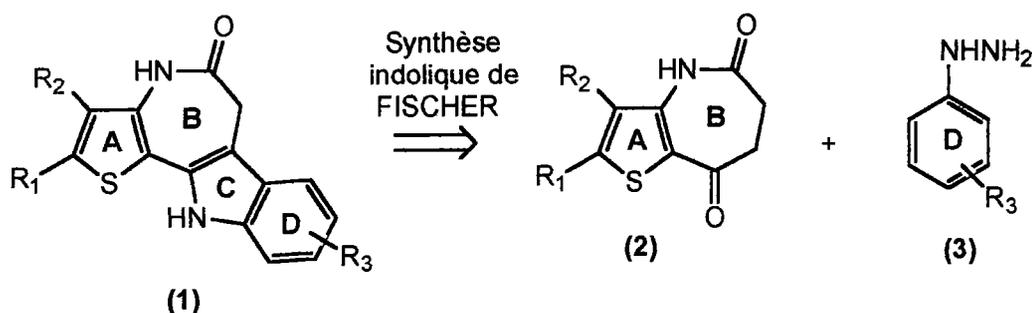
3.1. Synthèse des 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépinino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones

Les 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépinino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (**1**) (schéma 15) sont les premiers analogues thiophéniques des paullones que nous avons envisagé de synthétiser et leur préparation a ainsi constitué une très importante partie de notre travail.

Nous avons envisagé deux approches de synthèse permettant d'aboutir aux 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépinino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (**1**).

3.1.1. Première approche : par construction de l'indole

La première stratégie de synthèse des composés (1) est basée sur les travaux de KUNICK décrits au chapitre 2 et consiste à construire le cycle pyrrolique C par synthèse indolique de FISCHER, réalisée entre les thienoazépine-5,8-diones (2) et les phénylhydrazines (3) (schéma 15).



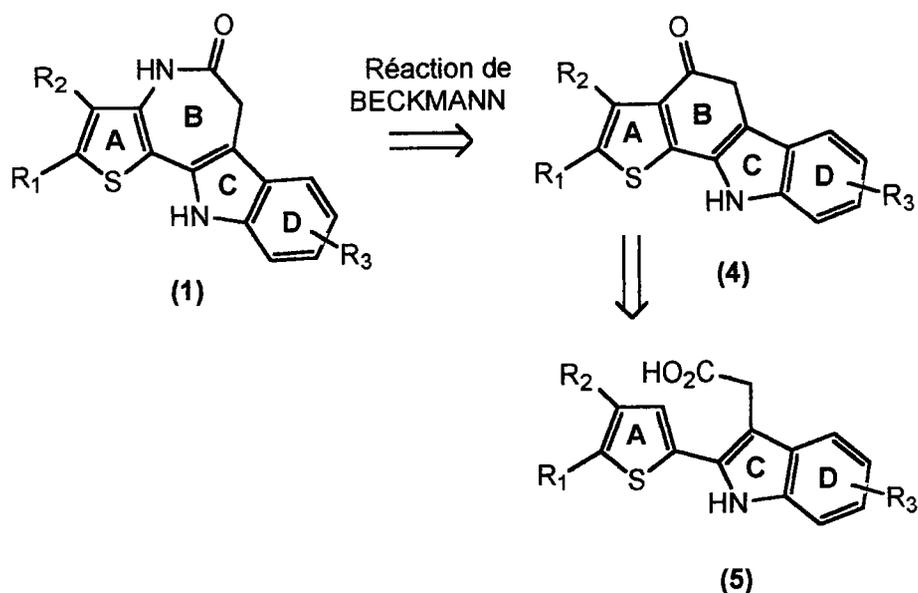
~Schéma 15~

Cette méthode de synthèse des tétracycles (1) et donc des molécules (2) fera l'objet du chapitre 4 de ce mémoire.

3.1.2. Seconde approche : par construction de l'azépinone

La seconde stratégie de synthèse des analogues de paullones (1) repose quant à elle sur la formation de l'azépinone B, en fin de synthèse. En effet, la cyclisation de l'acide (5) suivie d'une réaction de BECKMANN sur la cétone (4) permettrait alors l'accès aux 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépinone[4,5-b]indol-5(4H)-ones (1) par une voie de synthèse alternative à la méthode décrite par KUNICK (schéma 16).

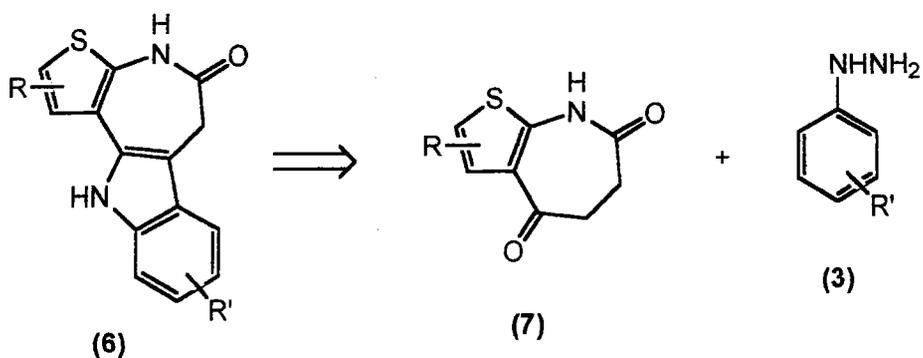
Les essais réalisés dans cette voie et notamment dans le but de préparer l'acide (5) seront rapportés au chapitre 5.



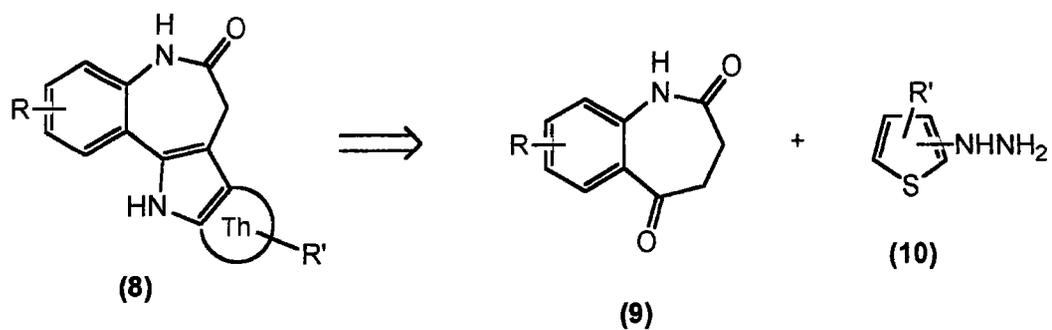
~Schéma 16~

3.2. Introduction à la synthèse d'autres analogues thiophéniques de paullones

Très récemment, nous avons envisagé de synthétiser d'autres analogues thiophéniques du type (6) (schéma 17) et (8) (schéma 18).



~Schéma 17~



~Schéma 18~

Dans ces deux cas, c'est la méthode consistant à former l'indole ou le thiénopyrrole qui a été choisie et les quelques essais réalisés jusque là seront présentés au chapitre 6.

Chapitre 4 :

Synthèse des 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones par construction de l'indole

Cette méthode de synthèse des 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (**1**) utilise la stratégie adoptée et développée par KUNICK et ses collaborateurs^{2,5,6,12}. Comme nous l'avons dit précédemment, elle consiste donc à réaliser une synthèse indolique de FISCHER entre une thiénoazépine-5,8-dione (**2**) qui doit être synthétisée et une phénylhydrazine (**3**) commerciale.

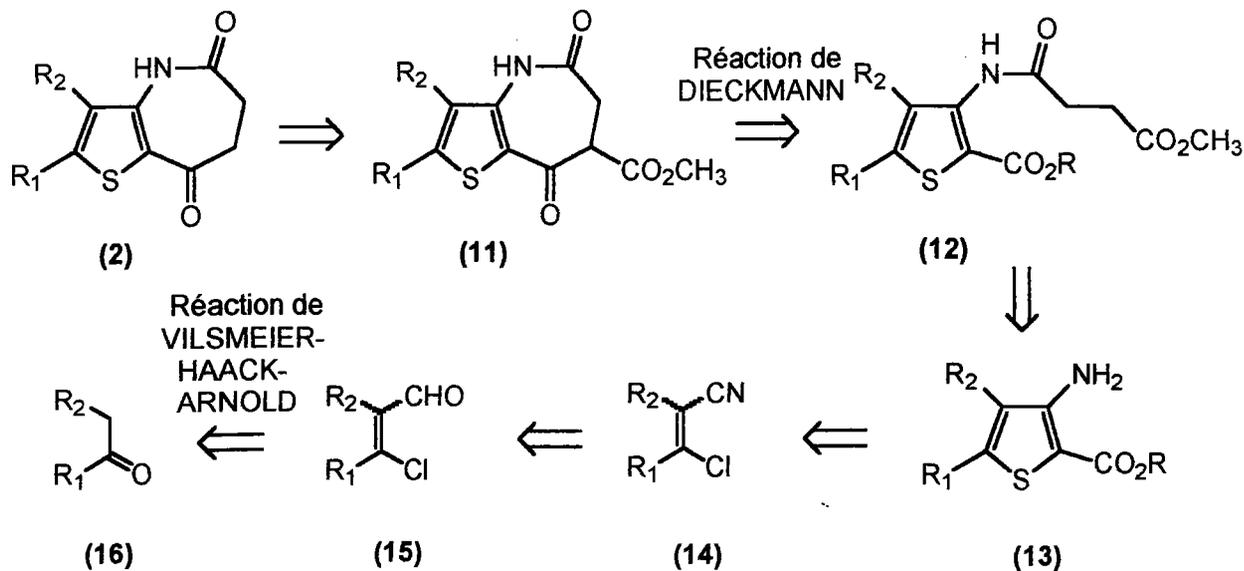
Quelques thiénoazépine-5,8-diones (**2**) différemment substituées sur le cycle thiophénique ont donc été préparées à partir des cétones α -méthylées (**16**) (schéma 19). En effet, celles-ci par réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD permettent d'obtenir les dérivés β -chloroacroléiniques (**15**), précurseurs des 3-aminothiophènes (**13**), via les β -chloroacrylonitriles (**14**). Les amides (**12**) ensuite obtenus subissent alors une réaction de DIECKMANN qui conduit aux β -céto esters (**11**). Ces derniers permettent alors d'accéder aux thiénoazépine-5,8-diones (**2**) par déalkoxycarbonylation.

² Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 297.

⁵ Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Sausville, E.A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2909.

⁶ Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Jalluri, R.K.; Sausville, E.A.; Leost, M.; Meijer, L. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 567.

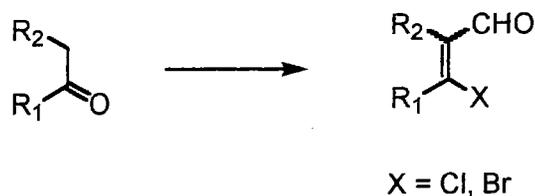
¹² Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Leost, M.; Senderowicz, A.M.; Lahusen, T.; Kunick, C.; Meijer, L.; Sausville, E.A. *Cancer Research*. **1999**, *59*, 2566.



~Schéma 19~

4.1. Préparation des β -chloroacroléines

Le réactif de VILSMEIER-HAACK, découvert en 1927¹³, réagit selon les conditions de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD¹⁴, avec les cétones α -méthylées pour conduire à des composés β -haloacroléiniques (schéma 20).



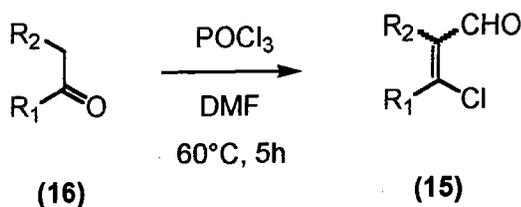
~Schéma 20~

¹³ Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60*, 119.

¹⁴ Arnold, Z.; Zemlicka, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2385.

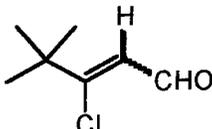
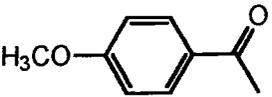
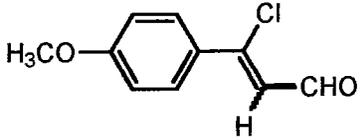
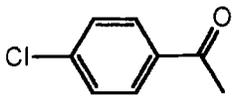
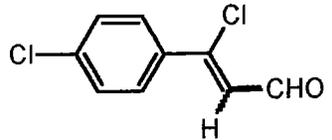
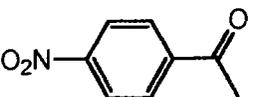
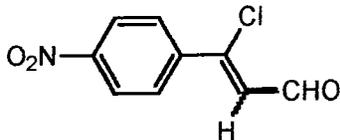
SYNTHESE

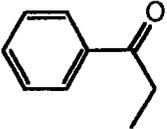
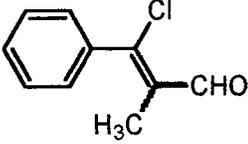
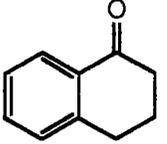
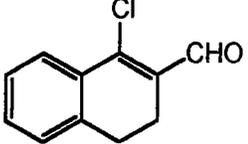
Nous avons ainsi synthétisé les β -chloroacroléines (**15**) à partir des cétones commerciales (**16**). Le réactif de VILSMEIER-HAACK utilisé ici est le plus couramment employé, à savoir celui préparé à base d'oxychlorure de phosphore et de *N,N*-diméthylformamide. La réaction est menée pendant 5 heures à 60°C (schéma 21) et les rendements obtenus sont bons voire excellents (tableau 2).



~Schéma 21~

Tableau 2 : Préparation des β -chloroacroléines (**15**) à partir des cétones α -méthylées (**16**)

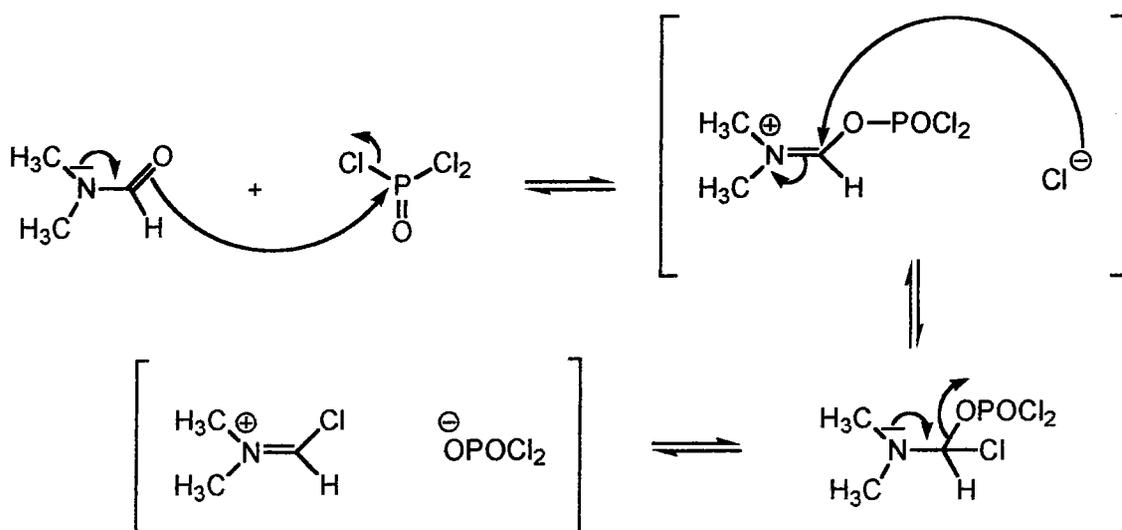
Cétone	N°	β -Chloroacroléine	N°	Rdt
	(16a)		(15a)	61%
	(16b)		(15b)	72%
	(16c)		(15c)	68%
	(16d)		(15d)	93%

Cétone	N°	β -Chloroacroléine	N°	Rdt
	(16e)		(15e)	99%
	(16f)		(15f)	88%

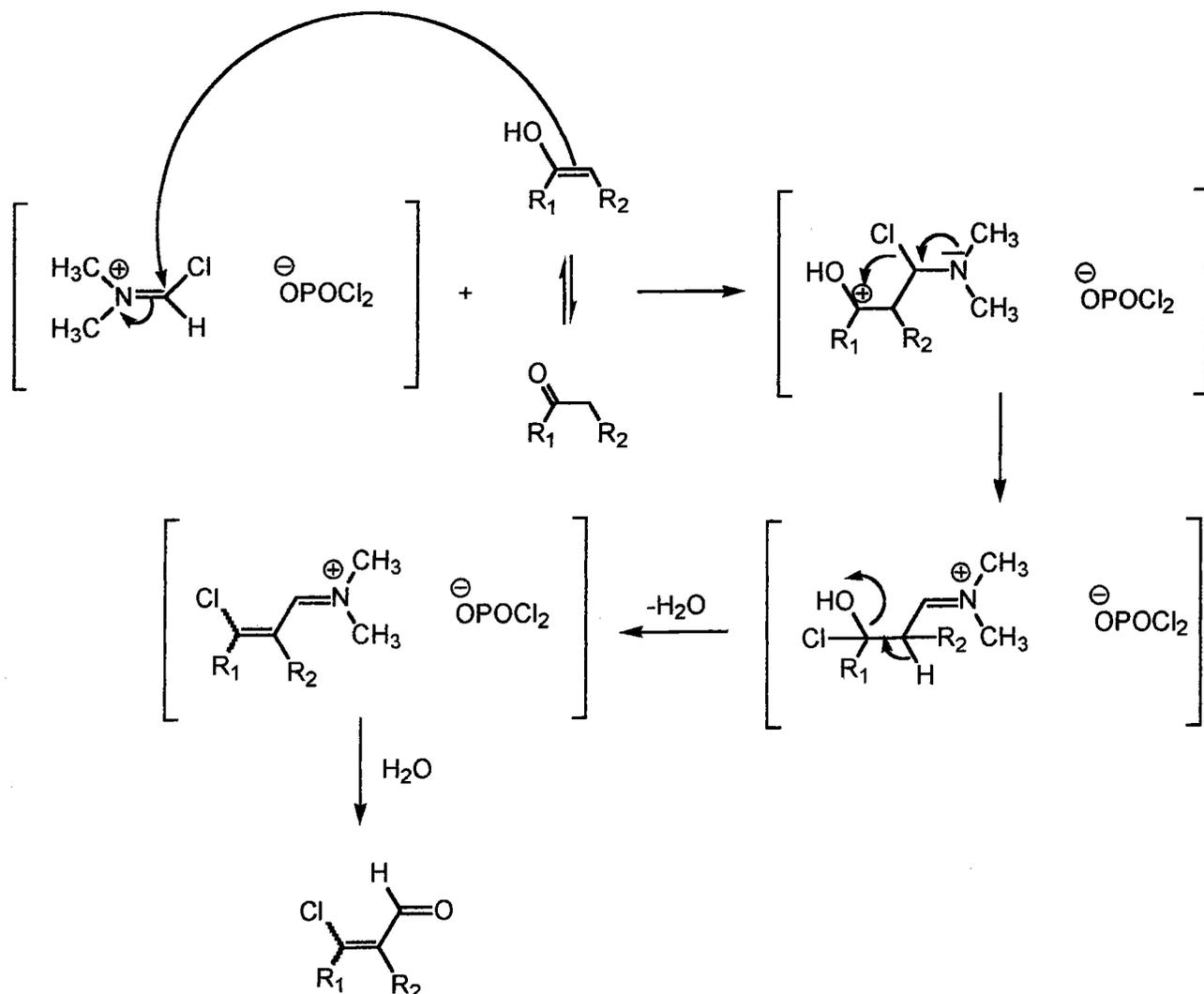
MECANISME

D'une manière générale, le mécanisme de cette réaction est présenté ci-dessous (schéma 22). Nous ne prenons pas en compte ici la stéréochimie des produits formés.

➤ Mécanisme de formation du réactif de VILSMEIER-HAACK :



➤ Mécanisme de formation des β -chloroacroléines :



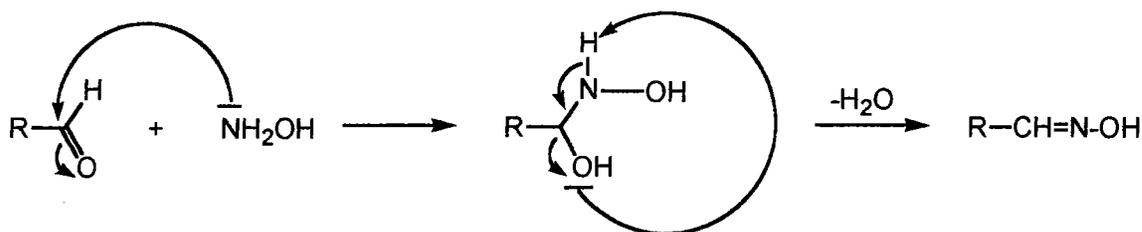
~Schéma 22~

Le réactif de VILSMEIER-HAACK est un mélange en équilibre de sels d'iminiums. C'est le sel de chloroiminium qui réagit lors d'une substitution électrophile avec la forme énolique de la cétone α -méthylée de départ. L'hydrolyse du dernier intermédiaire formé permet alors d'obtenir la β -chloroacroléine attendue.

4.2. Préparation des β -chloroacrylonitriles

Le passage d'un aldéhyde à un nitrile est un changement de groupe fonctionnel important en synthèse organique¹⁵⁻¹⁶, qui est réalisé en majorité des cas, via la déshydratation d'un aldoxime.

Bien souvent, ces intermédiaires sont préparés à partir d'aldéhydes grâce au chlorhydrate d'hydroxylamine et isolés dans un premier temps (schéma 23).



~Schéma 23~

Ces oximes sont ensuite mis en réaction avec un réactif approprié conduisant au nitrile correspondant.

Toutefois, quelques méthodes connues permettent de synthétiser directement le nitrile à partir de l'aldéhyde en une seule étape¹⁷⁻²¹. Malheureusement, un certain nombre de ces méthodes sont limitées à la conversion d'aldéhydes aromatiques¹⁷, qui sont généralement plus facilement transformés en nitriles que les aldéhydes aliphatiques énolisables. Il existe cependant dans la littérature des méthodes applicables à la fois en série aromatique et en série aliphatique¹⁸⁻²².

¹⁵ Friedrich, K.; Wallensfels, K. In *The Chemistry of Cyano Group*; Rappoport, Z., Ed.; Wiley-Inter Science: New York, 1970.

¹⁶ Mowry, D.T. *Chem. Rev.* **1948**, *42*, 250.

¹⁷ Sosnovsky, G.; Krogh, J. A. *Synthesis* **1978**, 703.

¹⁸ Miller, M.; Loudon, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 126.

¹⁹ Fizet, C.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3187.

²⁰ Olah, G. A.; Keumi, T. *Synthesis* **1979**, 112.

²¹ Sosnovsky, G.; Krogh, J. A.; Umhoefer, S. G. *Synthesis* **1979**, 722.

²² Saednya, A. *Synthesis* **1982**, 190.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Le nombre de publications concernant toutes ces méthodes est conséquent et ne permet donc pas une étude bibliographique exhaustive de cette réaction.

Nous présentons dans le tableau 3 quelques méthodes décrites dans la littérature permettant de transformer directement un aldéhyde en nitrile^{20, 17, 22-25}.

Tableau 3 : Méthodes de préparation de nitriles à partir d'aldéhydes

Auteurs	N° référence	Réactifs – Conditions opératoires	Rdts
OLAH et KEUMI	20	NH ₂ OH, HCl / HCOOH 95-98% (reflux)	77-99%
SOSNOVSKY et KROGH	17	1. NH ₂ OH, HCl / Pyridine / CHCl ₃ ou CHCl ₃ / EtOH (reflux) ou DMF (70°C) 2. SeO ₂	69-89%
SAEDNYA	22	NH ₂ OH, HCl / Pyridine / Toluène (reflux)	50-92%
WANG et LIN	23	NH ₂ OH, HCl / Anhydride phtalique / Et ₃ N / Acétonitrile (reflux)	80-95%
YADAV et coll.	24	NH ₂ OH, HCl / N-Méthylpyrrolidinone (110-115°C)	75-92%
FANG et coll.	25	I ₂ / Ammoniaque (T.A.)	57-97%

²⁰ Olah, G. A.; Keumi, T. *Synthesis* **1979**, 112.

¹⁷ Sosnovsky, G.; Krogh, J. A. *Synthesis* **1978**, 703.

²² Saednya, A. *Synthesis* **1982**, 190.

²³ Wang, E.-C.; Lin, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4047.

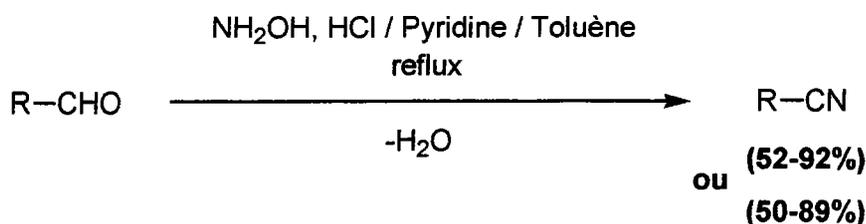
²⁴ Sampath Kumar, H.M.; Subba Reddy, B.V.; Tirupathi Reddy, P.; Yadav, J.S. *Synthesis* **1999**, 586.

²⁵ Talukdar, S.; Hsu, J.-L.; Chou, T.-C.; Fang, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1103.

Nous n'avons pas retenu ici les méthodes employant des réactifs beaucoup plus coûteux ou moins disponibles commercialement, tels que l'acide hydroxylamine *O*-sulfonique²⁶ ou la *O*-2,4-dinitrophénylhydroxylamine²⁷. De même, nous n'aborderons pas les méthodes utilisant les infra-rouges et les micro-ondes²⁸⁻²⁹ pour transformer directement un aldéhyde en nitrile.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés au cours de nos travaux aux méthodes développées par SAEDNYA et YADAV et coll. et nous les présentons à présent plus en détail.

SAEDNYA²² a utilisé le système chlorhydrate d'hydroxylamine / pyridine / toluène, avec séparation azéotropique de l'eau, pour transformer des aldéhydes en nitriles. Le chlorhydrate de la pyridine formé participe alors à la conversion des aldoximes en nitriles; ainsi, la présence d'un agent déshydratant n'est pas nécessaire (schéma 24).



~Schéma 24~

Deux méthodes ont été développées. La première utilise une quantité stœchiométrique de pyridine, le sel de pyridinium formé se sublimant peu à peu au niveau du Dean-Stark et du réfrigérant. Les nitriles sont alors obtenus avec des rendements variant de 52% (R = *n*-C₉H₁₉) à 92% (R = Ph-CH=CH). Le second mode opératoire est identique au premier mais il consiste à

²⁶ Fizet, C.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3187.

²⁷ Miller, M.; Loudon, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 126.

²⁸ Biswanath Das, Madhusudhan, P.; Venkataiah, B. *Synlett* **1999**, 1569.

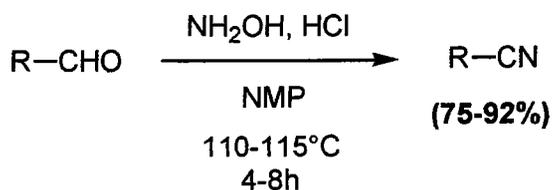
²⁹ Srinivas, V.N.S.; Bolla Reddy, E.; Biswanath Das *Synlett* **2002**, 625.

²² Saednya, A. *Synthesis* **1982**, 190.

utiliser cette fois deux équivalents de pyridine, afin d'empêcher la sublimation de ce chlorhydrate. Les rendements obtenus sont alors du même ordre de grandeur que dans le premier cas : 50% pour R = *n*-C₉H₁₉ ; 85% pour R = Ph-CH=CH et 89% pour R = MeOPh, avec des temps de réaction qui doivent être cependant prolongés pour la plupart des aldéhydes.

Tous les réactifs utilisés ici sont facilement disponibles. Cependant, il faut noter que les nitriles préparés doivent avoir un point d'ébullition plus élevé que celui du toluène ou de la pyridine, ce qui rend cette méthode non applicable à la préparation de nitriles à bas points d'ébullition.

D'autre part, la méthode décrite par YADAV et coll.²⁴ est également une méthode directe simple, généralisée aux aldéhydes aromatiques et aliphatiques, qui donnent des nitriles avec des rendements élevés par chauffage des aldéhydes correspondants avec du chlorhydrate d'hydroxylamine dans la NMP à 110-115°C (schéma 25). Ainsi, les nitriles synthétisés ont été préparés avec des rendements allant de 75% (R = C₅H₁₁) à 92% (R = 4-MeC₆H₄).

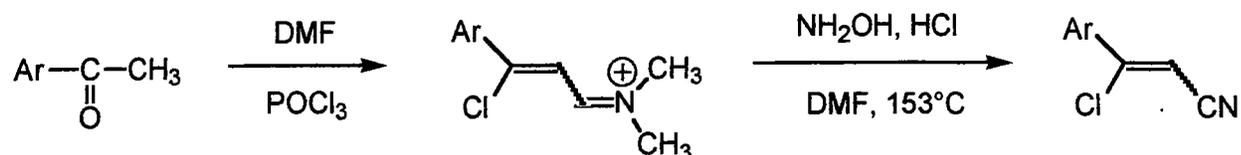


~Schéma 25~

D'après les auteurs, la NMP est le solvant de choix qui donne les meilleurs résultats. Les mêmes réactions ont été réalisées dans le DMF et ne conduisent aux nitriles qu'avec des rendements de l'ordre de 20 à 30%, même en augmentant les temps de chauffage. Par contre, ces réactions n'ont pas lieu dans des solvants aromatiques tels que le toluène ou le xylène, même à reflux.

²⁴ Sampath Kumar, H.M.; Subba Reddy, B.V.; Tirupathi Reddy, P.; Yadav, J.S. *Synthesis* 1999, 586.

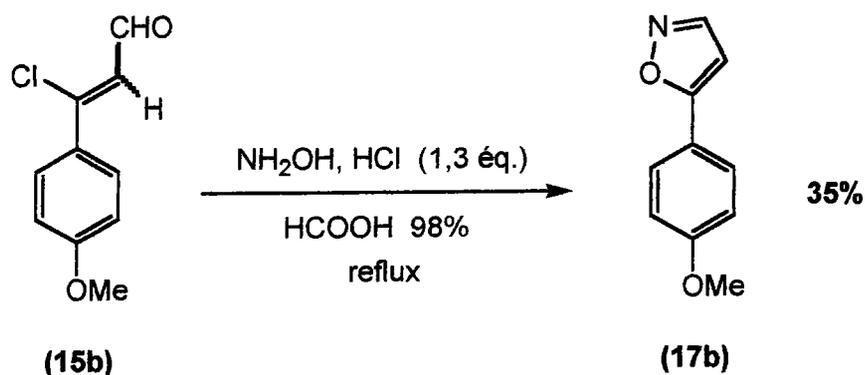
Pour compléter notre étude bibliographique sur la préparation des β -chloroacrylonitriles, nous citerons enfin les travaux de LIEBSCHER et HARTMANN qui ont décrit la synthèse de ce type de composés par réaction de sels d'iminium avec du chlorhydrate d'hydroxylamine³⁰, ces sels étant eux-mêmes préparés à partir de cétones α -méthylées par action de DMF et d'oxychlorure de phosphore³¹ (schéma 26).



~Schéma 26~

SYNTHESE

Dans un premier temps, nous avons réalisé un essai de synthèse selon la méthode de OLAH et KEUMI²⁰. Nous l'avons appliquée au départ de la β -chloroacroléine (**15b**) sur laquelle on fait réagir du chlorhydrate d'hydroxylamine au reflux de l'acide formique. Cependant, nous n'avons pas observé la formation du nitrile attendu mais de l'isoxazole correspondant avec un rendement de 35% (schéma 27), ce qui n'est pas surprenant puisque les β -chloroacroléines peuvent réagir comme des dicétones-1,3.



~Schéma 27~

³⁰ Liebscher, J.; Hartmann, H. *Synthesis*, 1979, 241.

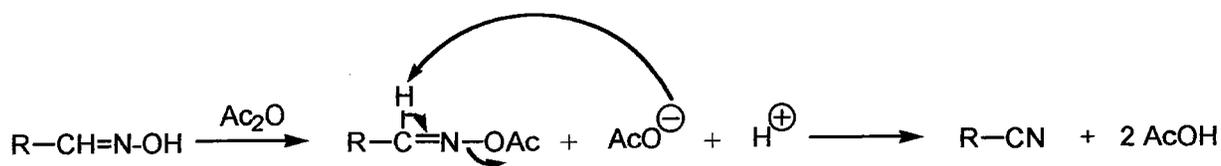
³¹ Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis*, 1984, 275.

²⁰ Olah, G. A.; Keumi, T. *Synthesis* 1979, 112.

Nous avons donc par la suite choisi d'appliquer la méthode de SAEDNYA²² à nos β -chloroacroléines (**15**).

Nous avons utilisé le premier mode opératoire décrit précédemment à la page 31, où la pyridine est ajoutée en quantité stœchiométrique. En effet, le chlorhydrate d'hydroxylamine, la pyridine puis la β -chloroacroléine (**15**) sont chauffés à reflux dans du toluène pendant quelques heures. L'eau formée au cours de la réaction est éliminée du milieu réactionnel à l'aide d'un Dean-Stark et la réaction est arrêtée lorsque le produit de départ n'est plus visible en CCM et qu'on n'observe plus la formation d'eau.

En appliquant ces conditions opératoires aux β -chloroacroléines (**15**) présentées dans le paragraphe précédent, nous avons, après 7 heures de réaction, dans certains cas directement synthétisé les β -chloroacrylonitriles (**14**) (tableau 4), tandis que dans d'autres, la réaction s'est arrêtée au stade de l'oxime intermédiaire (**18**) (tableau 5) qu'il nous a alors fallu déshydrater par reflux dans l'anhydride acétique pendant 15 à 20 heures (schéma 28, tableau 6).

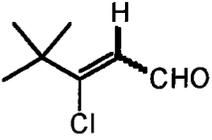
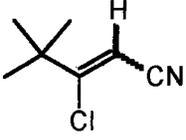
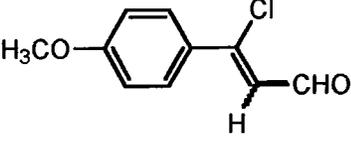
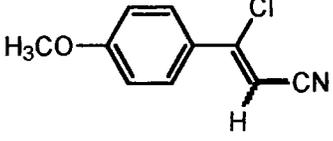
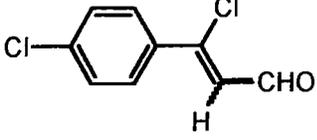
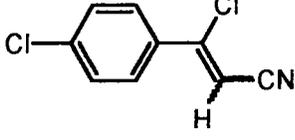
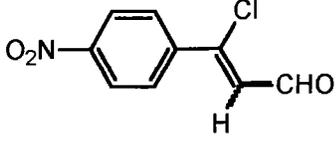
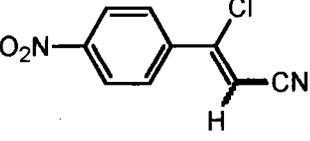


~Schéma 28~

Ces deux types de composés sont aisément distingués en RMN ¹³C et en spectroscopie infra-rouge. En effet, le carbone du groupement nitrile a un déplacement chimique en RMN ¹³C de l'ordre de 115 ppm tandis que le CH de l'oxime sort aux alentours de 150 ppm. En spectroscopie infra-rouge, on peut observer le signal du groupement CN vers 2200 cm⁻¹ alors que le groupement OH de l'oxime présente lui une bande vers 3200 cm⁻¹.

²² Saednya, A. *Synthesis* **1982**, 190.

Tableau 4 : Préparation des β -chloroacrylonitriles (14) à partir des β -chloroacroléines (15) par utilisation de chlorhydrate d'hydroxylamine et de pyridine dans du toluène

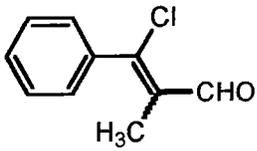
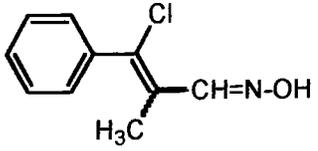
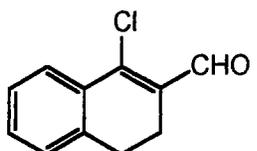
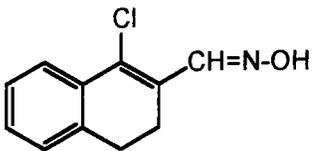
β -Chloroacroléine	N°	β -Chloroacrylonitrile	N°	Rdt
	(15a)		(14a)	14% 17% ^a
	(15b)		(14b)	71,5% 41% ^b 36% ^c
	(15c)		(14c)	18%
	(15d)		(14d)	43,5%

^a Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x2).

^b Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x22).

^c Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x40).

Tableau 5 : Réaction du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de pyridine dans du toluène sur les β -chloroacroléines (15), conduisant aux oximes (18) correspondants

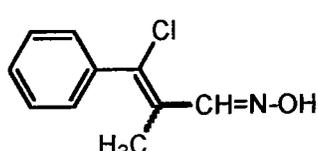
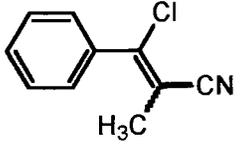
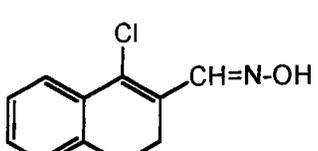
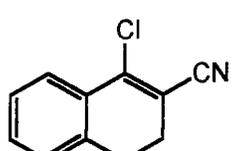
β -Chloroacroléine	N°	Oxime	N°	Rdt
	(15e)		(18e)	41% 46% ^a 78,5% ^b
	(15f)		(18f)	59% 56% ^c

^a Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x3).

^b Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x21).

^c Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x7).

Tableau 6 : Déshydratation des oximes (18) par reflux dans l'anhydride acétique

Oxime	N°	β -Chloroacrylonitrile	N°	Rdt
	(18e)		(14e)	> 99% > 99% ^a
	(18f)		(14f)	93% 99% ^b

^a Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x10).

^b Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x9).

Nous pouvons constater que pour un temps de réaction toujours identique de 7 heures, certaines β -chloroacroléines (**15**) donnent directement les β -chloroacrylonitriles (**14**) alors que d'autres conduisent seulement aux oximes intermédiaires (**18**), qu'il faut alors déshydrater. Cette dernière étape donne d'ailleurs de très bons résultats (rendements > 90%) et est reproductible, quelle que soit la quantité d'oxime engagée dans la réaction. D'autre part, ici, les produits bruts obtenus sont suffisamment propres et ne sont pas purifiés.

Plus tard, nous avons également utilisé la méthode de YADAV et coll.²⁴ développée précédemment.

Ainsi, 1,2 équivalents de chlorhydrate d'hydroxylamine sont ajoutés à 1 équivalent de β -chloroacroléine (**15**) dissous dans du DMF. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 110-115°C pendant 4 à 8 heures.

Comme observé lors de l'application expérimentale de la première méthode, utilisant le chlorhydrate d'hydroxylamine dans de la pyridine et du toluène, nous avons pu à nouveau constater que dans certains cas, les β -chloroacrylonitriles (**14**) ont été synthétisés directement (tableau 7), tandis que dans d'autres, la réaction s'est arrêtée au stade de l'oxime intermédiaire (**18**) (tableau 8) qu'il nous a alors fallu déshydrater par reflux dans l'anhydride acétique pendant une vingtaine d'heures (tableau 9).

Enfin, nous avons dans un dernier temps fait réagir les chloroacroléines (**15**) dans les mêmes conditions, sans toutefois chercher à séparer l'oxime du nitrile éventuellement déjà formé dans le milieu réactionnel. Le résidu obtenu a alors directement été traité par l'anhydride acétique, sans aucune purification préalable (tableau 10).

²⁴ Sampath Kumar, H.M.; Subba Reddy, B.V.; Tirupathi Reddy, P.; Yadav, J.S. *Synthesis* **1999**, 586.

Tableau 7 : Préparation des β -chloroacrylonitriles (14) à partir des β -chloroacroléines (15) par utilisation de chlorhydrate d'hydroxylamine dans du DMF

β -Chloroacroléine	N°	Temps	β -Chloroacrylonitrile	N°	Rdt
	(15a)	5h		(14a)	17%
	(15b)	6h 6h		(14b)	31% 42% ^a
	(15c)	8h		(14c)	33%

^a Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x13).

Tableau 8 : Réaction du chlorhydrate d'hydroxylamine dans du DMF sur les β -chloroacroléines (15), conduisant aux oximes (18) correspondants

β -Chloroacroléine	N°	Temps	Oxime	N°	Rdt
	(15e)	8h		(18e)	35%
	(15f)	8h 8h		(18f)	92% 90% ^a
	(15d)	8h		(18d)	23%

^a Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x10).

Tableau 9: Déshydratation des oximes (18) par reflux dans l'anhydride acétique

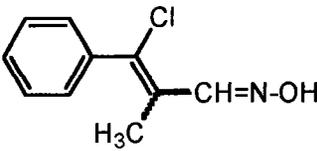
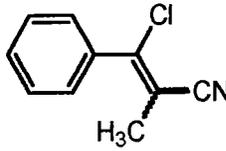
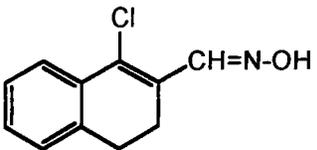
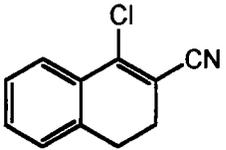
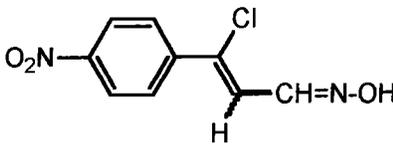
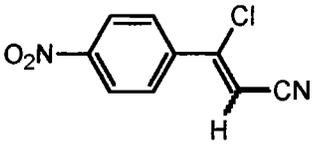
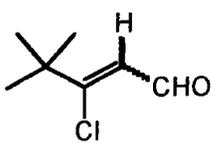
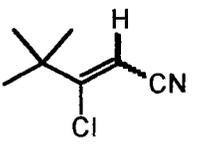
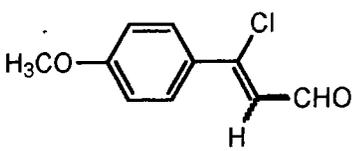
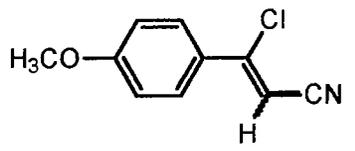
Oxime	N°	β -Chloroacrylonitrile	N°	Rdt
	(18e)		(14e)	> 99%
	(18f)		(14f)	> 99%
	(18d)		(14d)	89%

Tableau 10 : Préparation des β -chloroacrylonitriles (14) à partir des β -chloroacroléines (15) par utilisation de chlorhydrate d'hydroxylamine dans du DMF, puis déshydratation dans Ac₂O, sans séparation de l'oxime et du nitrile éventuellement en mélange

β -Chloroacroléine	N°	Temps	β -Chloroacrylonitrile	N°	Rdt CN/CHO
	(15a)	8h puis 18h		(14a)	73%
	(15b)	8h puis 1 nuit		(14b)	43%

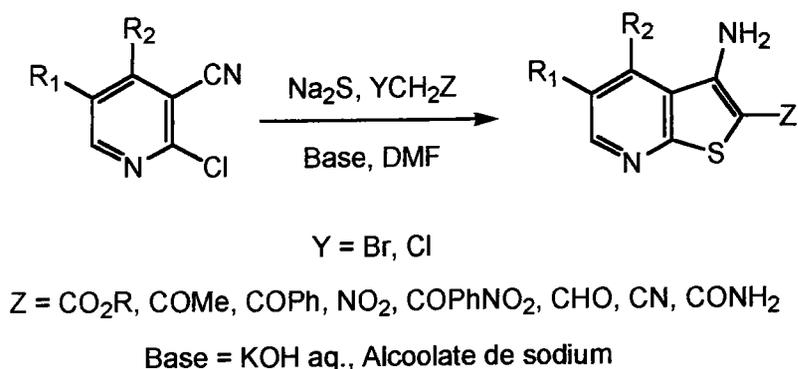
Nous pouvons noter dans un premier temps que les temps de réaction observés ici sont du même ordre de grandeur que ceux nécessaires dans la première méthode de synthèse utilisée, décrite précédemment.

D'autre part, les rendements sont parfois assez variables d'une méthode à l'autre. Cependant, ceux observés lors de la réaction de déshydratation des oximes sont dans l'ensemble relativement reproductibles.

Nous remarquerons également que dans le cas de la β -chloroacroléine (**15d**), c'est le nitrile (**14d**) qui est directement synthétisé lorsque la première méthode est employée (43,5%) tandis que celle utilisant le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le DMF donne l'oxime (**18d**), dans un temps de réaction quasiment identique. Dans ce dernier cas, le nitrile (**14d**) est alors préparé avec un rendement de 20%, sur deux étapes cette fois.

Enfin, nous pouvons constater que les deux réactions (traitement des β -chloroacroléines (**15**) avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le DMF, suivi du chauffage à reflux du résidu obtenu dans l'anhydride acétique) réalisées successivement, sans séparation de l'oxime intermédiaire et du nitrile souhaité, donnent d'une part le β -chloroacrylonitrile (**14a**) avec un rendement de 73% (brut, produit suffisamment propre sans purification) contre un rendement de 17%, obtenu par distillation ou chromatographie sur gel de silice nécessaires. D'autre part, le β -chloroacrylonitrile (**14b**) est quant à lui synthétisé avec un rendement de 43% (brut, produit suffisamment propre également sans purification) alors qu'il était précédemment préparé avec un rendement variant de 30 à 40% après recristallisation nécessaire.

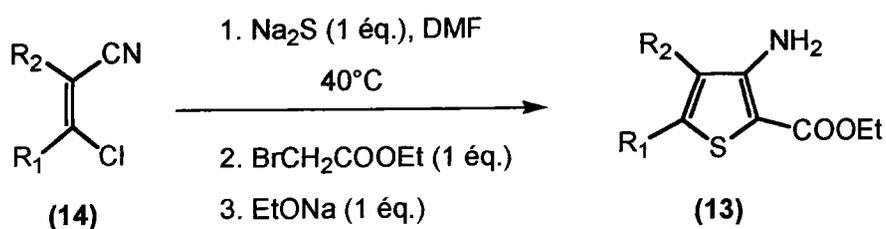
fonctionnel attracteur) pour conduire à un intermédiaire qui est ensuite cyclisé au moyen d'une base afin de donner les thiéno[2,3-*b*]pyridines désirées.



~Schéma 30~

SYNTHÈSE

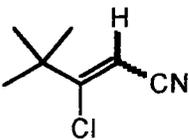
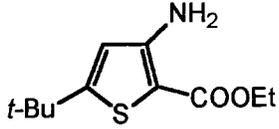
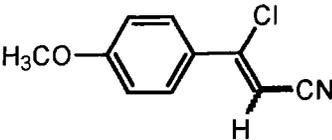
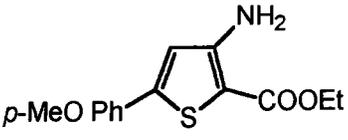
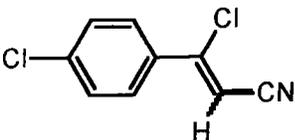
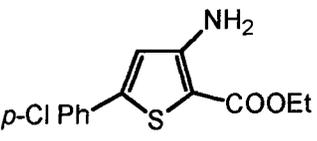
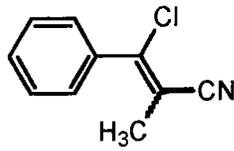
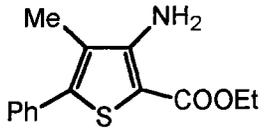
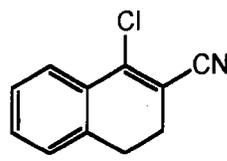
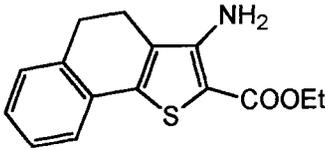
Nous avons appliqué ces conditions de réaction aux β-chloroacrylonitriles (**14a-c**) et (**14e-f**), en utilisant du bromoacétate d'éthyle et de l'éthanolate d'éthyle (schéma 31). Les résultats obtenus figurent dans le tableau 11.



~Schéma 31~

Les 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle (**13a-c**) et (**13e-f**) ont été synthétisés avec des rendements moyens de l'ordre de 40 à 50%.

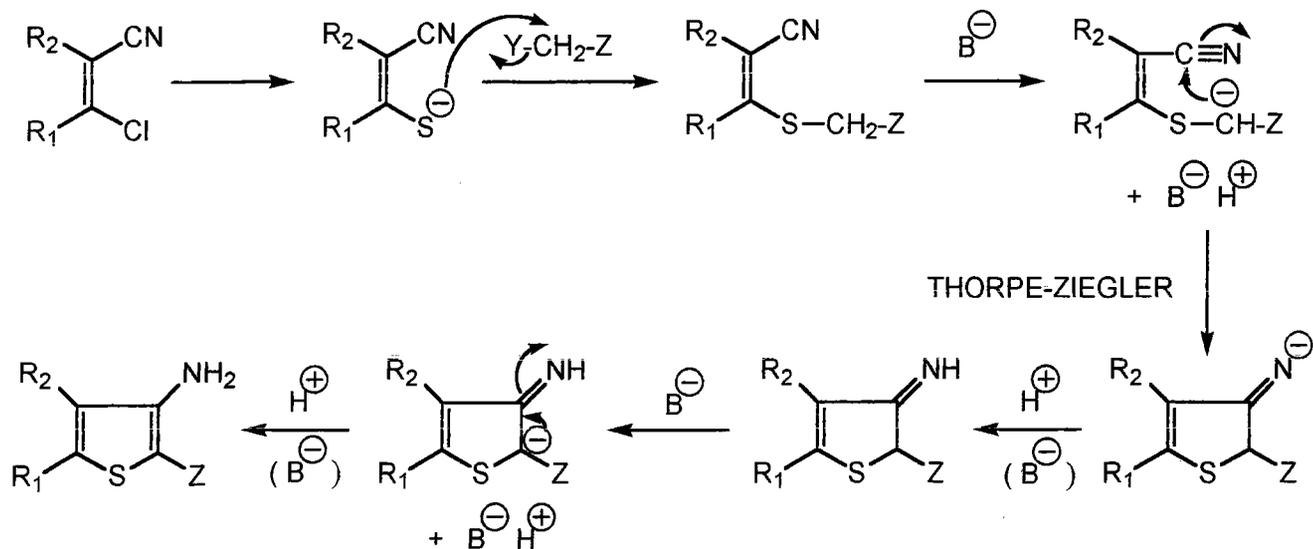
Tableau 11 : Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle (13)
par utilisation de sulfure de sodium et de bromoacétate d'éthyle

β -Chloroacrylonitrile	N°	3-Aminothiophène	N°	Rdt
	(14a)		(13a)	37,5%
	(14b)		(13b)	54%
	(14c)		(13c)	67%
	(14e)		(13e)	41%
	(14f)		(13f)	43%

MECANISME

Nous présentons maintenant d'une manière générale le mécanisme de formation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle à partir des β -chloroacrylonitriles³⁷ (schéma 32).

³⁷ Aadil, M. *Thèse de 3^{ème} cycle*, Université de Metz 1992, 90.

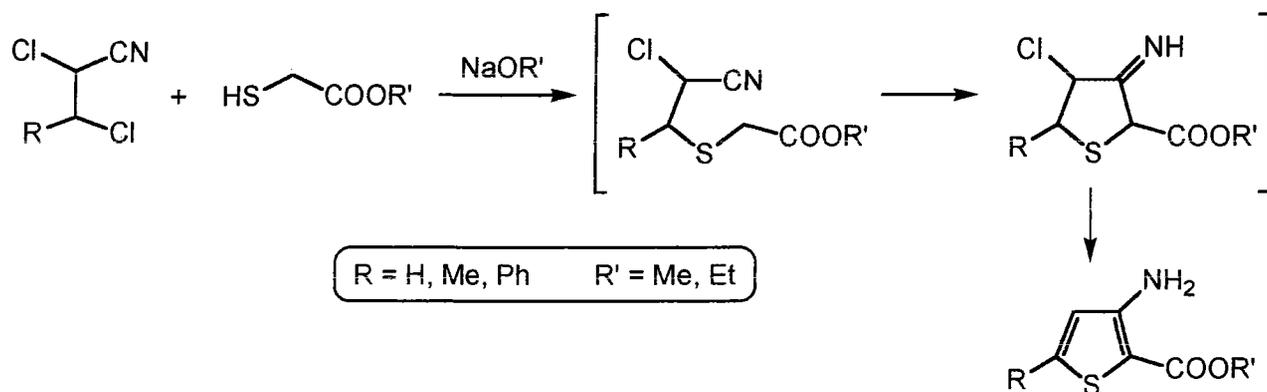


Remarque : l'avantage de cette méthode est l'utilisation possible de séléniure de sodium si les analogues séléniés correspondants voulaient être construits.

4.3.2. Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle par utilisation de thioglycolate d'alkyle

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Ces composés peuvent être préparés par utilisation de thioglycolate d'alkyle selon une méthode présentée pour la première fois en 1959 par FIESSSELMANN³⁸ (schéma 33).



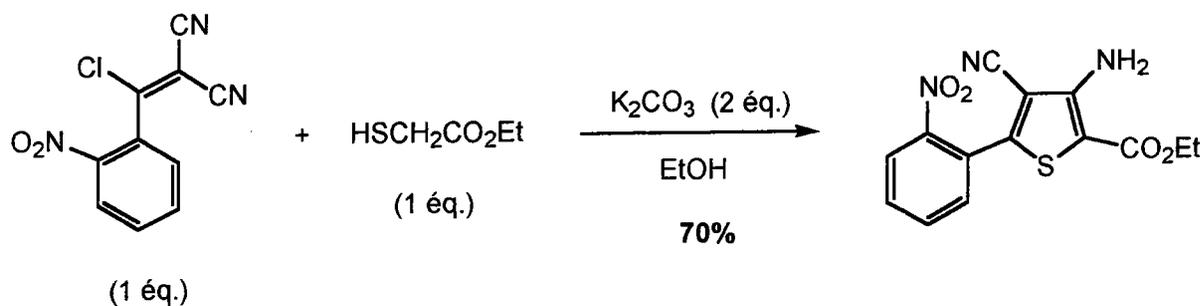
³⁸ Fiessselmann, H. *Angew. Chem.* 1959, 377.

Il décrivait alors la condensation d'un thioglycolate d'alkyle sur un 2,3-dihalogéno-propionitrile en présence d'alcoolate d'alkyle pour conduire au 3-aminothiophène-2-carboxylate d'alkyle attendu ici, substitué en position 5 du thiophène.

Cette méthode a ensuite été reprise par exemple en 1972 par BRELIVET et TESTE³⁹ pour préparer des thiophènes totalement substitués.

Quelques années après, la réaction de FIESSSELMANN a été modifiée en utilisant des dérivés chlorés de l'acrylonitrile, plus accessibles et moins coûteux, en remplacement des dérivés dihalogénés employés jusque là.

En effet, en 1981, GEWALD et ses collaborateurs⁴⁰ décrivent la synthèse d'un 3-aminothiophène-2-carboxylate d'éthyle. Ils ont utilisé ici un β -chloro- α -cyanoacrylonitrile et du thioglycolate d'éthyle dans de l'éthanol en présence de carbonate de potassium et ont ainsi préparé le 3-aminothiophène-2-carboxylate d'éthyle ci-dessous avec un rendement de 70% (schéma 34).



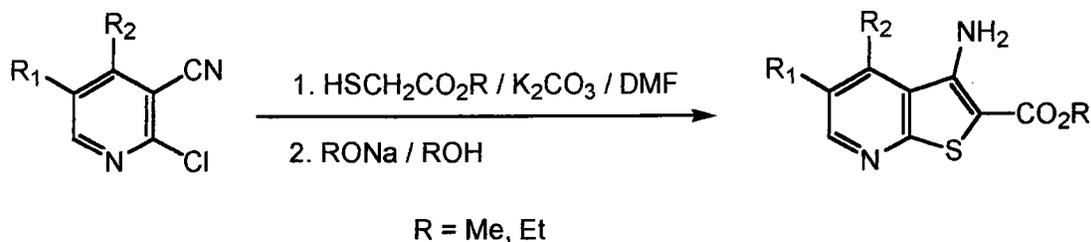
~Schéma 34~

Nous citerons également les travaux menés au sein de notre laboratoire concernant la synthèse des thiéno[2,3-*b*]pyridines présentées précédemment³⁶, par condensation de 2-chloro-3-cyanopyridines avec des thioglycolates d'alkyle cette fois (schéma 35).

³⁹ Brelivet, J.; Teste, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2289.

⁴⁰ Gewald, K.; Hain, U.; Schindler, E. E. *Ger. Pat.* 146,952 **1981** ; *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 150416r.

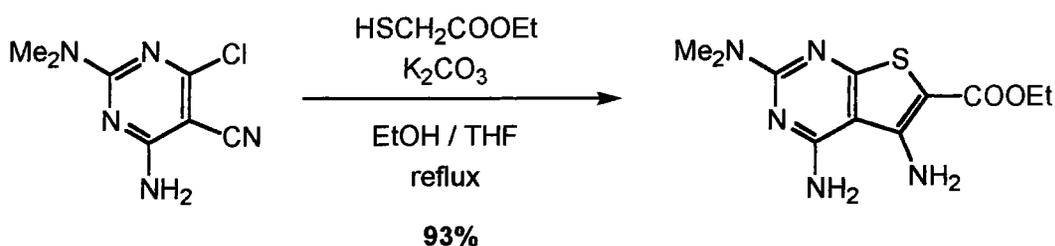
³⁶ Aadil, M.; Kirsch, G. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1993**, 82, 91.



~Schéma 35~

Plus récemment, nous avons relevé deux réactions du même type dans la littérature.

D'une part, NEIDLEIN et ses collaborateurs⁴¹ utilisent le carbonate de potassium comme base dans un mélange éthanol / THF au reflux sur le β -chloroacrylonitrile indiqué ci-dessous et le thioglycolate d'éthyle (schéma 36). Le thiophène attendu a été obtenu après recristallisation avec un rendement de 93%.

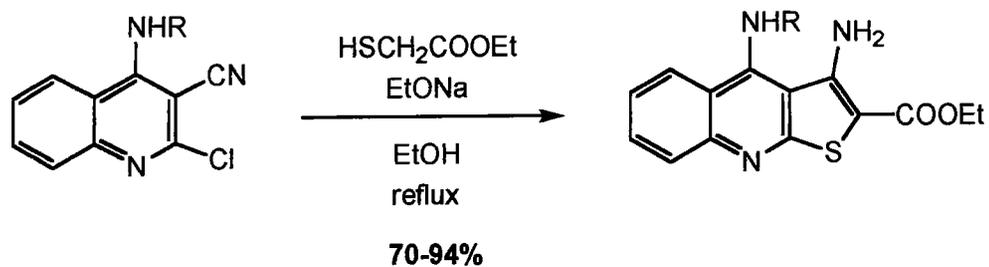


~Schéma 36~

Un an plus tard, MEKHEIMER⁴² décrit la préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle à partir de β -chloroacrylonitriles et de thioglycolate d'éthyle également, mais en utilisant cette fois de l'éthylate de sodium dans de l'éthanol, à reflux (schéma 37). Les produits souhaités sont alors préparés après recristallisation avec des rendements variant de 70 à 94%.

⁴¹ Wang, Z.; Neidlein, R.; Krieger, C. *Synthesis* **2000**, 255.

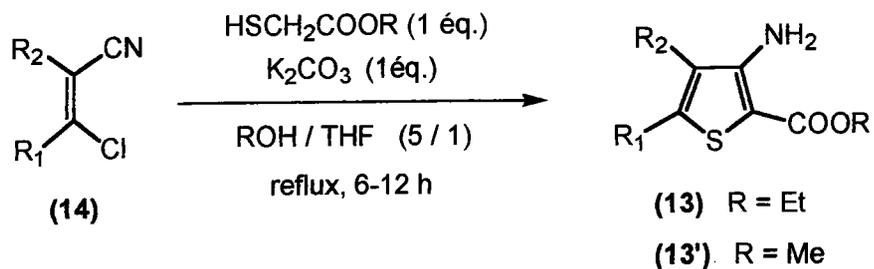
⁴² Mekheimer, R. A.; Ahmed, E. K.; El-Fahham, H. A.; Kamel, L. H. *Synthesis* **2001**, 97.



~Schéma 37~

SYNTHESE

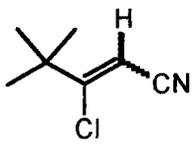
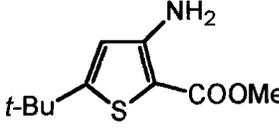
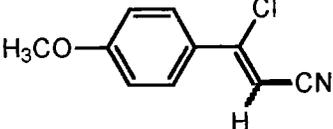
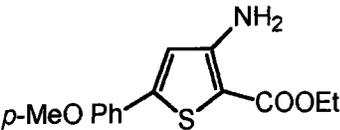
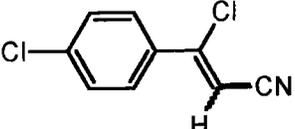
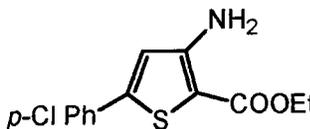
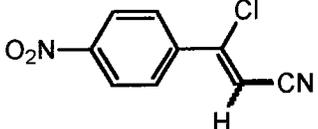
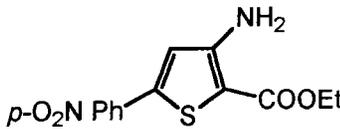
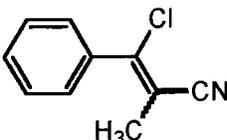
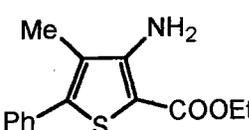
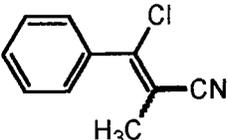
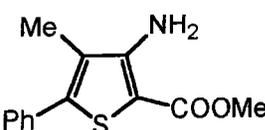
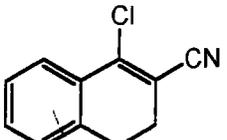
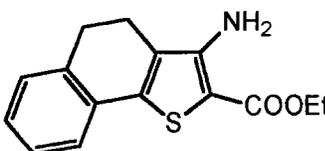
Pour notre part, nous avons choisi ici d'appliquer aux β -chloroacrylonitriles (**14a-f**) la méthode utilisée par NEIDLEIN (schéma 38), essentiellement parce qu'elle ne nécessite pas la préparation de l'alcoolate.



~Schéma 38~

Les résultats obtenus ici sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle (13) et (13')
 par utilisation de thioglycolate d'alkyle et de carbonate de potassium

β -Chloroacrylonitrile	N°	Temps	3-Aminothiophène	N°	Rdt
	(14a)	12 h		(13'a)	94%
	(14b)	6 h		(13b)	33%
	(14c)	6 h		(13c)	96%
	(14d)	12 h		(13d)	> 99%
	(14e)	8 h		(13e)	64%
	(14e)	12 h		(13'e)	48%
	(14f)	12 h		(13f)	82%

Remarque : nous précisons qu'un temps de réaction de 6 ou 8 heures indique que la réaction a été suivie par CCM dans la journée tandis que 12 heures correspondent à une réaction qui a été mise en route le soir et traitée le lendemain matin, alors que 6 ou 8 heures suffisaient peut être.

D'autre part, à la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le résidu repris à chaud dans de l'acétate d'éthyle ou de l'éther comme préconisé. A ce moment là, le produit attendu se solubilise à chaud mais pas les impuretés qui sont alors séparées par filtration. Après évaporation du filtrat, c'est ainsi que les composés (13'a), (13b), (13c), (13'e) et (13f) ont été obtenus et purifiés. Dans le cas du composé (13d), l'évaporation du milieu réactionnel seule a permis de préparer le composé souhaité, suffisamment pur pour une utilisation directe. Enfin, concernant le thiophène (13e), la RMN ¹H du résidu obtenu après évaporation du mélange éthanol / THF ayant montré la présence de thioglycolate d'éthyle n'ayant pas réagi et donc de β-chloroacrylonitrile (14e) en mélange avec le thiophène désiré, le produit brut a été repris dans de l'acétate d'éthyle, puis la phase organique lavée avec une solution de soude 1M. Le résidu a ensuite été purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé (13e) attendu.

Les différents 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle (13) et (13') présentés ci-dessus ont ainsi été obtenus avec des rendements variant de 33% à un rendement quasiment quantitatif.

4.3.3. Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle à partir de nitriles α-méthyléniques via les α-hydroxyméthylènes correspondants

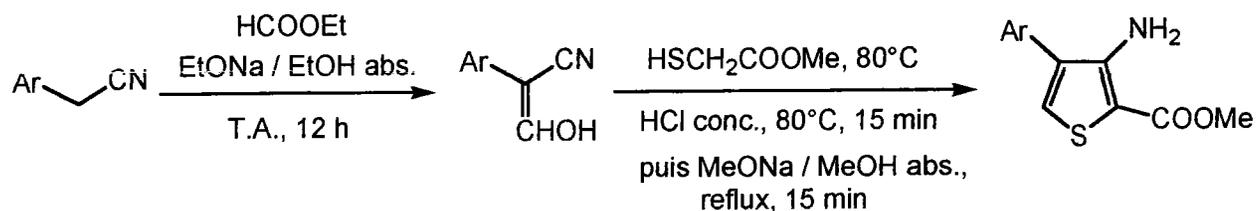
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Enfin, pour compléter notre étude bibliographique sur la synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle, nous citerons une dernière méthode que nous n'avons pas personnellement employée, mais qui a été décrite par KIRSCH et coll.⁴³ au sein de notre laboratoire. Elle dérive d'un processus décrit par FIESSERMANN⁴⁴ à partir d'α-

⁴³ Kirsch, G.; Cagniant, D.; Cagniant, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 443.

⁴⁴ Fiesselmann, H. *German Offew* 3,662,834 **1962**; *Chem. Abstr.* **1962**, *32*, 1226.

hydroxyméthylènes cétones et utilise des nitriles α -méthylés comme produits de départ et les dérivés α -hydroxyméthyléniques correspondants comme intermédiaires (schéma 39).



Ar = phényl, *p*-méthoxyphényl, 2-benzo[*b*]furyl, 2-thiényl, 3-[2,5-diméthylthiényl]

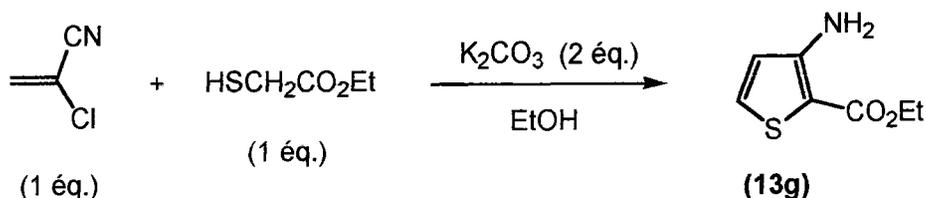
~Schéma 39~

Cette méthode présente l'avantage par rapport à celle de FIESSELMANN d'être réalisée en un minimum d'étapes, et différents thiophènes substitués en position 4 ont ainsi pu être synthétisés avec des rendements de l'ordre de 50 à 60%.

La construction d'analogues de paullones à partir de ces dérivés n'a pas été étudiée pour l'instant.

4.4. Préparation du 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle

Nous avons appliqué la méthode de GEWALD⁴⁰ présentée au paragraphe 4.3.2. à la synthèse du 3-aminothiophène-2-carboxylate d'éthyle (**13g**), à partir du 2-chloroacrylonitrile cette fois (schéma 40).

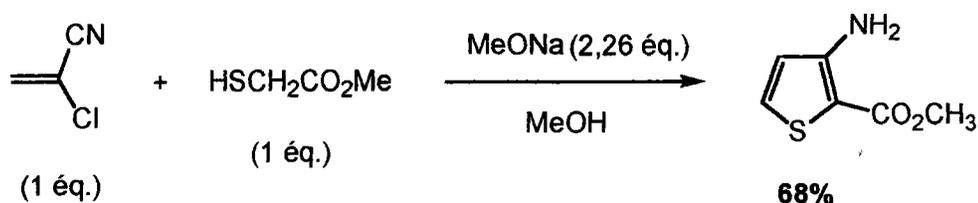


~Schéma 40~

⁴⁰ Gewald, K.; Hain, U.; Schindler, E. E. Ger. Pat. 146,952 1981 ; *Chem. Abstr.* 1981, 95, 150416r.

Après plusieurs heures d'agitation à température ambiante; comme préconisé par GEWALD, une RMN ^1H du milieu réactionnel indique la formation d'une très faible proportion d'aminothiophène (que nous n'avons pas cherché à isoler), qui ne semble pas évoluer même avec des temps de réaction prolongés. Nous avons alors modifié ce mode opératoire et remplacé le carbonate de potassium par une autre base.

Pour cela, nous avons utilisé la méthode de HUDDLESTON et BARKER⁴⁵ qui décrivent en 1979 la préparation du 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle (**13'g**) avec un rendement de 68%, par utilisation du 2-chloroacrylonitrile et du thioglycolate de méthyle, mais en présence cette fois de méthylate de sodium dans du méthanol et en une heure à température ambiante (schéma 41).



~Schéma 41~

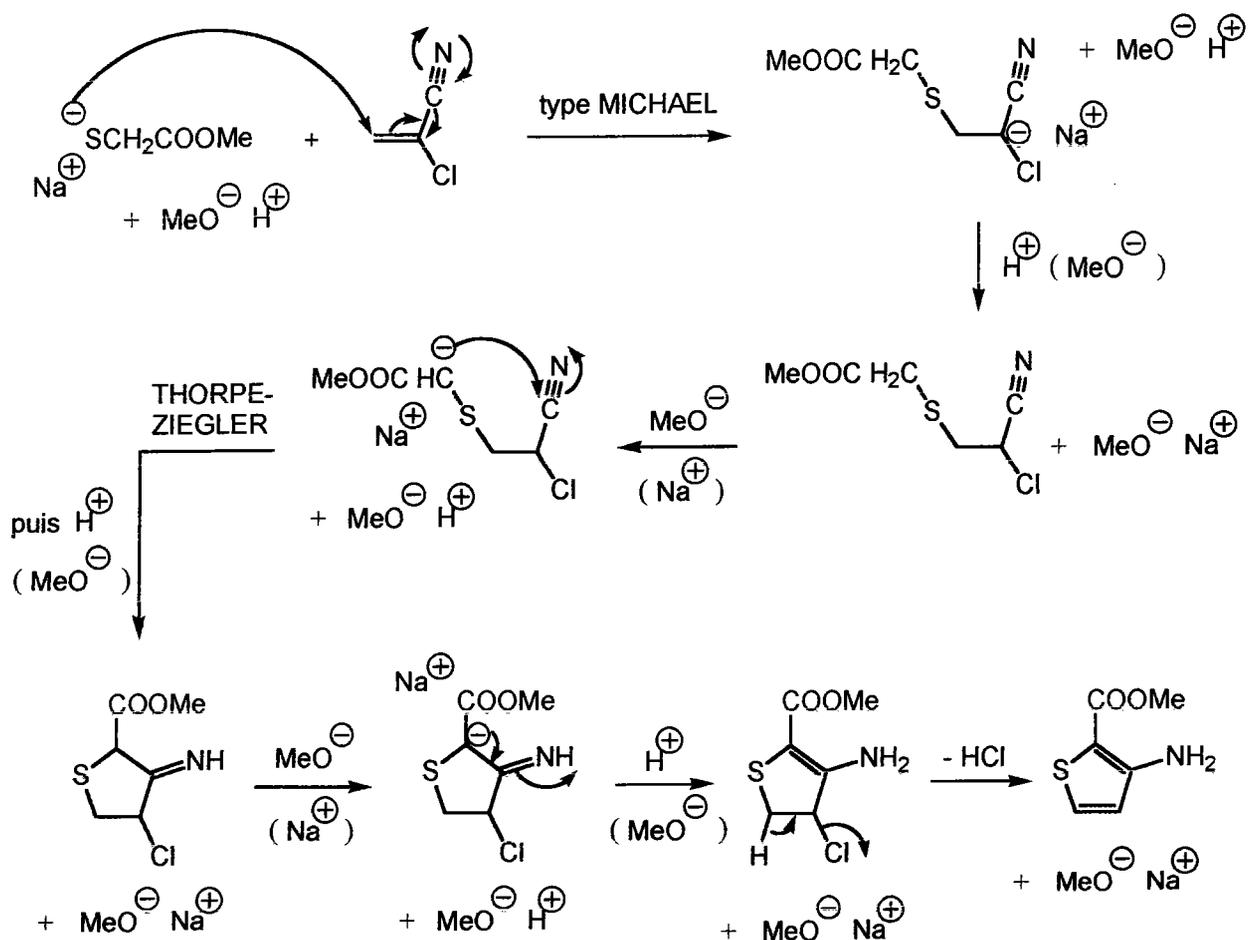
Nous avons reproduit cette réaction plusieurs fois, à différentes échelles de quantité en produits de départ, et l'aminothiophène souhaité (**13'g**) a toujours été préparé avec un rendement en produit brut, suffisamment propre, avoisinant les 70%.

MECANISME

Les auteurs précisent ici que la réaction conduit au cycle thiophénique grâce à une addition de type MICHAEL de l'anion du thioglycolate sur le dérivé de l'acrylonitrile utilisé, suivie d'une cyclisation de type THORPE-ZIEGLER dans le cas du nitrile puis d'une

⁴⁵ Huddleston, P. R.; Barker, J. M. *Synth. Comm.* **1979**, *9*, 731.

élimination d'une molécule de HCl. Ainsi, nous pouvons proposer le mécanisme suivant (schéma 42) :



~Schéma 42~

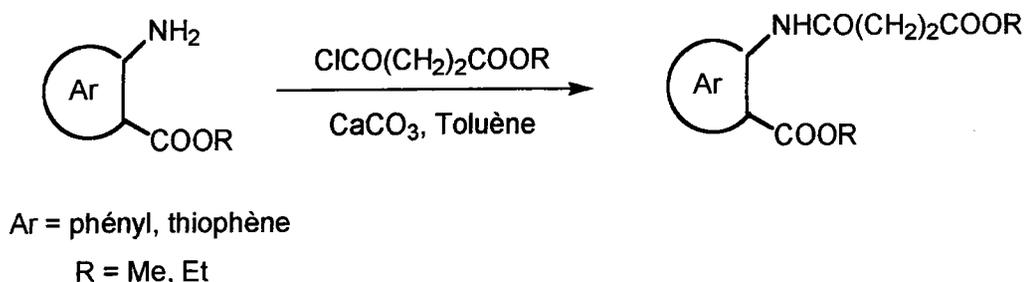
4.5. Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle

L'étape suivant la synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle (**13**) et (**13'**) pour la préparation des thiénoazépinediones (**2**) consiste en leur transformation en amides correspondants (**12**) et (**12'**). Pour cela, nous avons utilisé les conditions opératoires déjà mises au point par KUNICK et ses collaborateurs^{3,5} sur les composés benzéniques analogues et sur le 3-

³ Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 579.

⁵ Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Sausville, E.A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2909.

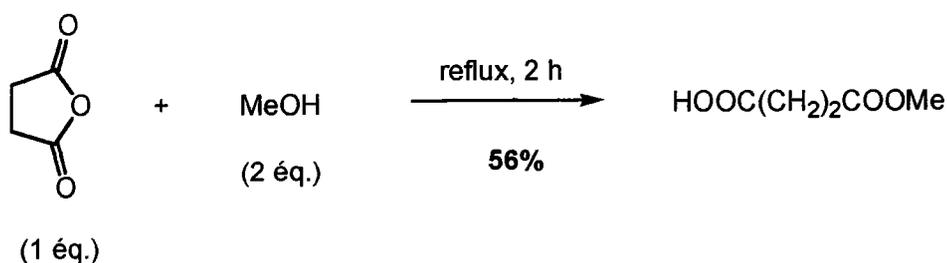
aminothiophène-2-carboxylate de méthyle (**13'g**). Cette méthode utilise classiquement un chlorure d'acyle mis en réaction avec une amine en milieu basique. Dans notre cas, afin d'obtenir par la suite le cycle à sept chaînons souhaité, c'est le chlorure du monoester de l'acide succinique qui est employé, en présence de carbonate de calcium dans du toluène, comme préconisé par KUNICK (schéma 43).



~Schéma 43~

4.5.1. Préparation du chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique

Dans un premier temps, il nous a fallu synthétiser le chlorure d'acyle nécessaire ici, à partir de l'acide correspondant. Ce monoester de l'acide succinique a été obtenu à partir d'un équivalent d'anhydride succinique et de deux équivalents de méthanol, après deux heures à reflux⁴⁶ (schéma 44). Nous noterons qu'il a été constaté qu'un temps de chauffage plus long conduit alors au diester.

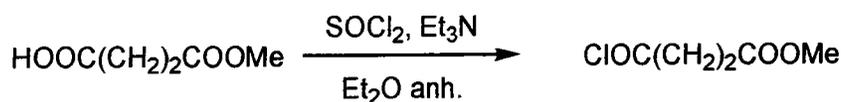


~Schéma 44~

⁴⁶ Bermand, C. *Thèse de 3^{ème} cycle*, Université de Metz 1999, 110.

Le monoester méthylique de l'acide succinique présenté au schéma 44 a été préparé sans purification nécessaire avec un rendement de 56%.

Le chlorure d'acyle correspondant a ensuite été obtenu classiquement par réaction avec du chlorure de thionyle dans de l'éther anhydre en présence de triéthylamine (schéma 45).

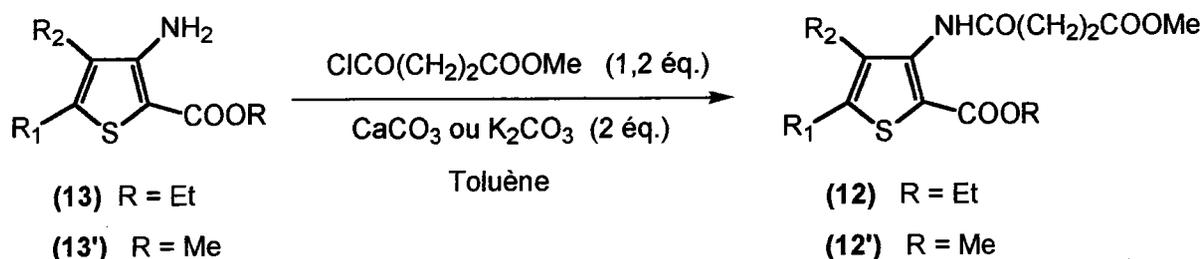


~Schéma 45~

Après deux heures de chauffage au reflux de l'éther, le chlorhydrate de triéthylamine formé est filtré et le filtrat évaporé pour conduire au chlorure d'acyle désiré.

4.5.2. Préparation des amides

Comme nous l'avons déjà dit, c'est la méthode employée par KUNICK^{3,5} que nous avons appliquée ici à nos 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle (13) et (13'). En effet, le chlorure d'acyle synthétisé comme indiqué précédemment est additionné goutte à goutte à 0°C au thiophène (13) ou (13') et à du carbonate de calcium (ou du carbonate de potassium) en suspension dans du toluène (schéma 46).



~Schéma 46~

³ Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 579.

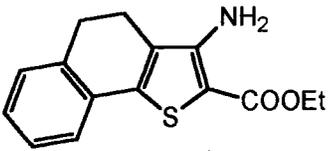
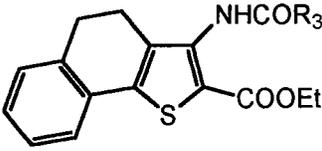
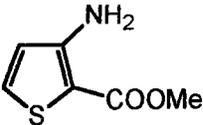
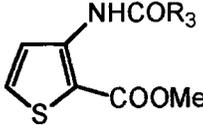
⁵ Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Sausville, E.A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2909.

Les différents amides (12) et (12') synthétisés ici sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Préparation des 3-amidothiophène-2-carboxylates d'alkyle (12) et (12')

3-Aminothiophène	N°	Temps	3-Amidothiophène	N°	Rdt
	(13a)	2 h		(12a)	57%
	(13'a)	3 h		(12'a)	87%
	(13b)	4 h		(12b)	66%
	(13c)	4 h		(12c)	95%
	(13d)	4 h		(12d)	73%
	(13'e)	4 h		(12'e)	67%

R₃=(CH₂)₂COOMe

3-Aminothiophène	N°	Temps	3-Amidothiophène	N°	Rdt
	(13f)	1 h 30		(12f)	62%
	(13'g)	1 h 30		(12'g)	81%

$R_3 = (\text{CH}_2)_2\text{COOMe}$

Les amides (12a-d) et (12f) ainsi que les amides (12'a), (12'e) et (12'g) ont été obtenus après 1 heure 30 à 4 heures de réaction au reflux du toluène avec des rendements satisfaisants variant de 57 à 95%.

4.6. Préparation des β -céto esters cycliques

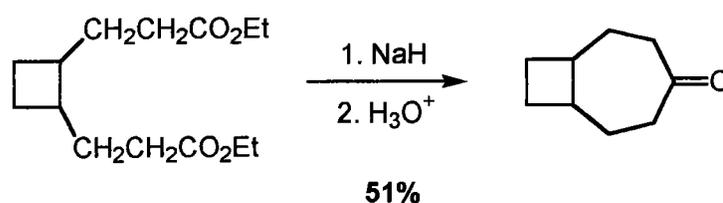
Comme présenté dans le schéma 19 lors de l'introduction du chapitre 4, les amides diestérifiés (12) et (12') préparés subissent ensuite une réaction de DIECKMANN afin d'obtenir les β -céto esters cycliques (11).

Dans notre cas, nous devons obtenir un cycle à sept chaînons, ce qui n'est pas toujours favorisé dans une telle cyclisation.

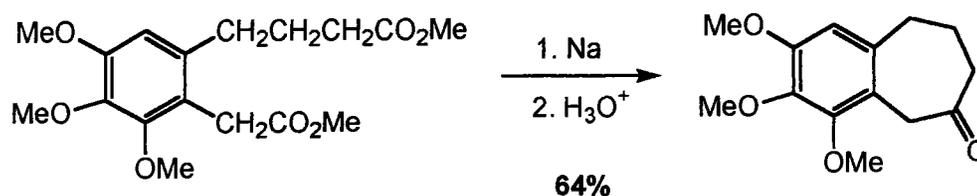
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

4.6.1. Préparation de cétones cycliques et hétérocycliques à sept chaînons et plus

La condensation entre deux esters de type DIECKMANN est une réaction importante pour la formation de liaisons carbone-carbone. Elle a montré qu'elle était utile pour la préparation d'un grand nombre de cétones cycliques et hétérocycliques⁴⁷ et elle a ainsi été étendue à la synthèse de cycles à sept et huit chaînons, et même davantage. En effet, l'hydrolyse et la décarboxylation d'esters β -cétoniques cycliques fournissent un excellent moyen de préparer des cétones, généralement sous des conditions de hautes dilutions, afin de réduire les réactions bimoléculaires. Nous présentons ici deux exemples illustrant cette réaction lors de la préparation de cycloheptanones (schéma 47⁴⁸ et schéma 48⁴⁹).



~Schéma 47~



~Schéma 48~

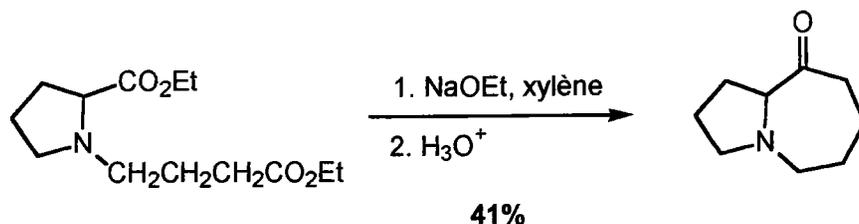
⁴⁷ Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. J. *Org. Reactions* **1967**, *15*, 1.

⁴⁸ Allinger, Nakazaki, Zalkow *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4074.

⁴⁹ Rapoport, Campion *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2239.

Comme nous l'avons dit, cette condensation permet également de synthétiser des systèmes hétérocycliques, la présence d'un hétéroatome dans le cycle qui va être formé ou ailleurs dans la molécule n'interférant pas en général lors de la cyclisation.

Du fait du cycle azoté que nous allons former lors de la synthèse des β -céto esters (11), nous avons choisi ici comme exemple la réaction suivante qui montre la préparation d'une cétone dans un cycle à six chaînons contenant un atome d'azote⁵⁰ (schéma 49).



~Schéma 49~

Cependant, d'autres synthèses de β -céto esters contenus dans un cycle oxygéné⁵¹ ou soufré⁵² notamment ont également été décrites.

4.6.2. Bases utilisées lors de la condensation de DIECKMANN

L'hydrure de sodium est une base très souvent utilisée dans cette réaction⁵³, car elle réagit irréversiblement avec le diester et avec l'ester cétonique, formant l'énolate correspondant et de l'hydrogène, mais également car elle a un faible poids moléculaire et est facile et sûre d'emploi.

Cependant, c'est une base qui nécessite souvent des temps de réaction prolongés, des températures élevées et/ou une "activation" par addition d'alcool.

⁵⁰ Leonard, Swann, Figueras *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4620.

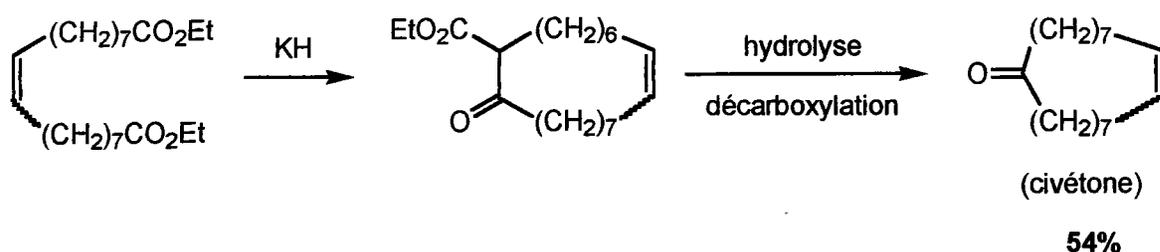
⁵¹ Hilton, O'Donnell, Reed, Robertson, Rusby *J. Chem. Soc.* **1936**, 423.

⁵² Adlerova, Protiva *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 1268.

⁵³ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Acidic and Basic Reagents*, John Wiley and Sons **1999**, 342.

L'hydrure de potassium est également employé pour réaliser des condensations intramoléculaires de type DIECKMANN⁵⁴⁻⁵⁵ et il est considérablement plus réactif que l'hydrure de sodium.

Ainsi, le 9-octadécène-1,18-dioate de diéthyle mis en réaction en présence d'hydrure de potassium a conduit à la 2-éthoxycarbonylcyclo-9-heptadécénone⁵⁵ (schéma 50), qui a pu être transformée par hydrolyse et décarboxylation en cyclo-9-heptadécénone (civétone), obtenue en mélange d'isomères cis et trans (1,3 : 1) avec un rendement global de 54%.



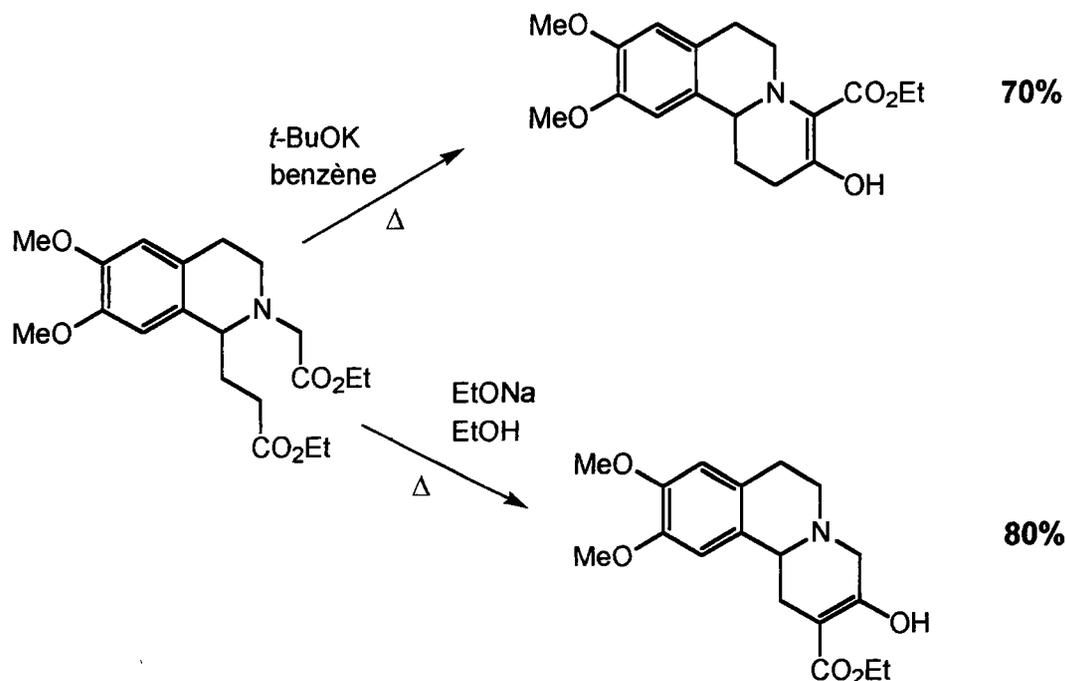
D'autre part, les alcoolates sont également très utilisés comme bases dans des condensations de DIECKMANN, et plus particulièrement le méthanolate de sodium ou l'éthanolate de sodium, et le *tertio*-butylate de potassium.

La nature de la base employée peut profondément influencer la régiochimie de la réaction. Ainsi, dans l'exemple présenté ci-après⁵⁶ (schéma 51), *t*-BuOK favorise le contrôle cinétique de la réaction et le produit dérivé de la cyclisation de l'énolate donnant une fonction β -aminée est obtenu avec un rendement de 70%. Cependant, quand EtONa dans l'éthanol est utilisé, c'est l'énolate du β -céto ester le plus stable résultant du contrôle thermodynamique de la réaction qui est formé avec un rendement de 80%.

⁵⁴ Brown, C. A. *Synthesis* **1975**, 326.

⁵⁵ Tsuji, J.; Hashiguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2955.

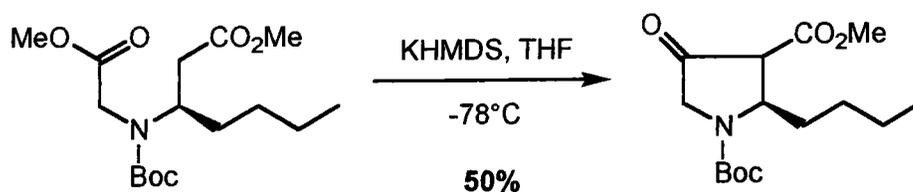
⁵⁶ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Acidic and Basic Reagents*, John Wiley and Sons **1999**, 292.



~Schéma 51~

Pour terminer, nous citerons encore deux bases utilisées moins fréquemment dans une condensation de DIECKMANN dérivant de l'hexaméthylsilazane HMDS.

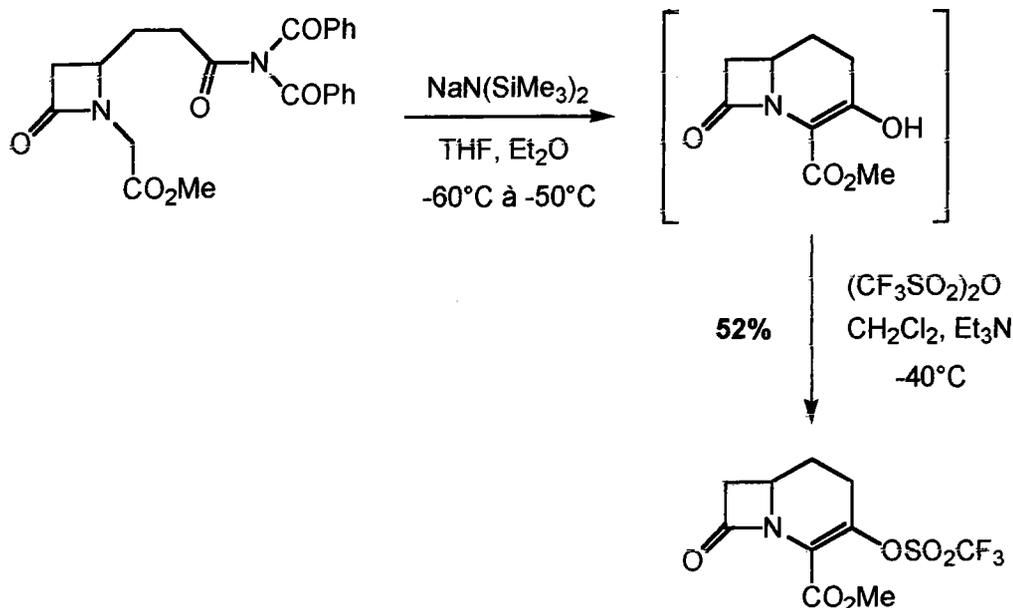
D'une part, WANG et MA⁵⁷ en 2001 ont publié la synthèse de 3-pyrrolidinones-4,5-disubstituées-*N*-protégées par action du *N*-potassium hexaméthylsilazane KHMDS dans du THF à -78°C sur des diesters. Une des condensations de DIECKMANN réalisées est présentée ci-dessous (schéma 52).



~Schéma 52~

⁵⁷ Wang, Y.; Ma, D. *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 725.

D'autre part, en 1991, NEYER et UGI⁵⁸ ont décrit l'action du *N*-sodium hexaméthylsilazane $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ cette fois sur le composé dicarbonylé indiqué ci-dessous, à -60°C dans le THF et l'éther (schéma 53). Le spectre de RMN ^1H du composé obtenu indique que celui-ci est isolé sous sa forme énolique (large signal significatif à 11,5 ppm).



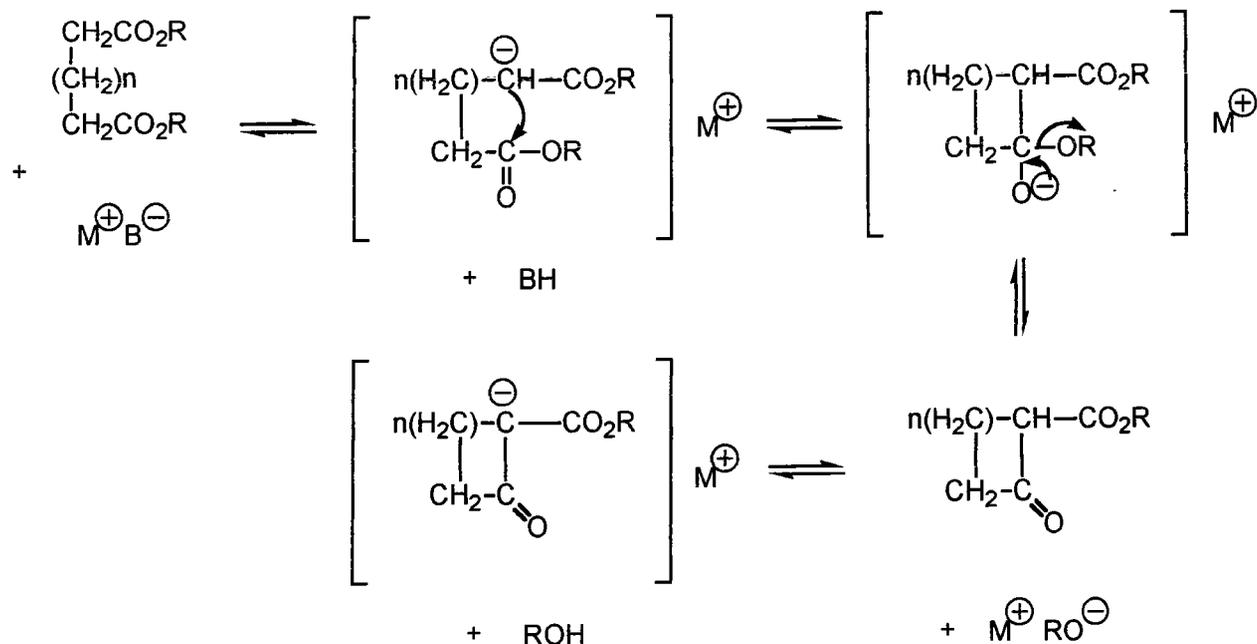
~Schéma 53~

4.6.3. Mécanisme de la condensation de DIECKMANN

Nous présentons ici le mécanisme de cette réaction proposé par SCHAEFER et BLOOMFIELD⁴⁷. La première étape consiste en la formation rapide et réversible de l'ion énolate de l'ester mis en réaction, sous l'action d'une base B^- présente dans le milieu sous forme d'une paire d'ions B^-M^+ (schéma 54). L'attaque de la seconde fonction ester par cet ion énolate conduit alors à la formation du cycle attendu. L'intermédiaire ainsi obtenu est alors rapidement décomposé par perte de l'ion alkoxyde RO^- . La dernière étape est en fait un équilibre entre le β -céto ester souhaité et l'ion énolate correspondant.

⁵⁸ Neyer, G.; Ugi, I. *Synthesis* **1991**, 743.

⁴⁷ Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. J. *Org. Reactions* **1967**, *15*, 1.



~Schéma 54~

Chaque étape de la condensation est complètement réversible. Ceci est démontré par l'utilisation fréquente de la réaction qu'on pourrait appeler "rétro-DIECKMANN" et qui permet de convertir les esters β -cétoniques en diesters à chaîne ouverte⁵⁹⁻⁶².

4.6.4. Causes d'échecs lors de la condensation de DIECKMANN

L'étape déterminante lors de la condensation de DIECKMANN est la formation de l'ion énolate de l'ester β -cétonique. En effet, la réaction échoue si cette étape n'est pas possible et ceci est encore prouvé par la "rétro-DIECKMANN" puisqu'un β -céto ester ne possédant pas d'atome d'hydrogène en α de la fonction carboxylate n'est pas énolisable et que la base présente dans le milieu conduit alors à l'ouverture du cycle. Nous présentons ci-après un exemple décrit par

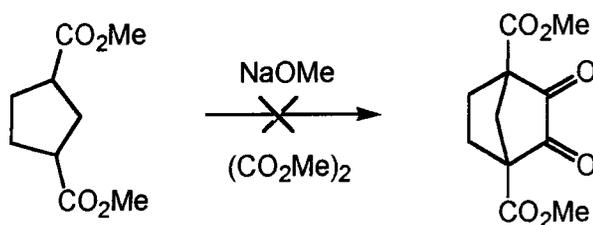
⁵⁹ Dieckmann, W. *Ann.* **1901**, *317*, 48.

⁶⁰ Dieckmann, W. *Ann.* **1901**, *317*, 78.

⁶¹ Dieckmann, W. *Ann.* **1901**, *317*, 93.

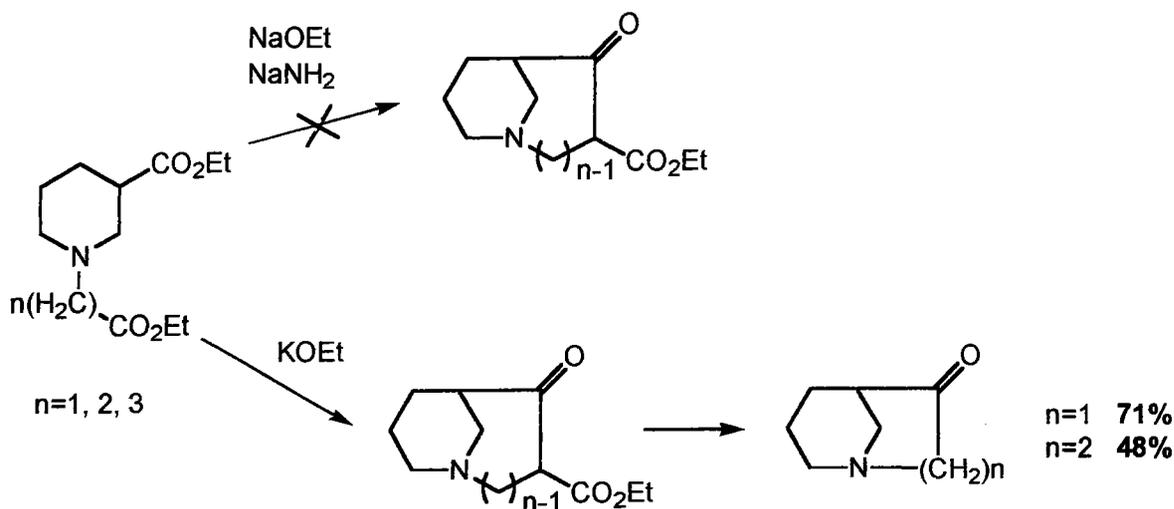
⁶² Bouveault, Locquin *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1908**, *3*, 432.

GUHA et RANGANATHAN⁶³ d'une condensation de DIECKMANN qui ne peut pas avoir lieu, du fait de l'impossibilité de formation de l'énolate du β-céto ester attendu (schéma 55).



~Schéma 55~

Mais cette seule condition n'est pas suffisante et dans certains cas, l'échec de la condensation est dû à la base utilisée. C'est le cas dans l'exemple qui suit⁶⁴ (schéma 56) pour lequel les auteurs précisent que la condensation de DIECKMANN sur le diester indiqué échoue lorsqu'ils utilisent l'éthanolate de sodium ou l'amidure de sodium comme bases. Cependant, la réaction réalisée cette fois avec de l'éthanolate de potassium dans du toluène permet de préparer les cétones cycliques ci-dessous avec des rendements de 71%⁶⁵ et 48%⁶⁶ pour n=1 et n=2 respectivement.



~Schéma 56~

⁶³ Guha, Ranganathan *Ber.* **1936**, *69*, 1199.

⁶⁴ Clemo, Ormston, Ramage *J. Chem. Soc.* **1931**, 3185.

⁶⁵ Yanina, Rubtsov *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, *29*, 485 ; *Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 21957e.

⁶⁶ Yanina, Rubtsov *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 526 ; *Chem. Abstr.* **1960**, *54*, 24708g.

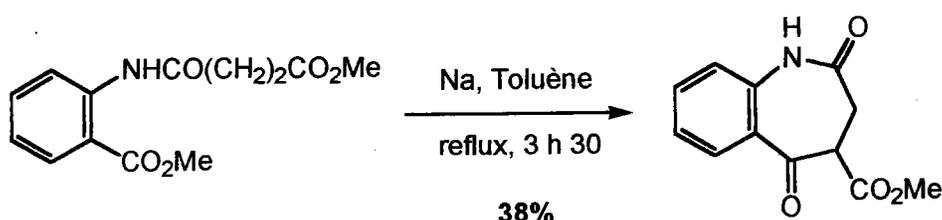
Beaucoup d'exemples ont été décrits concernant l'effet de la base, mais également de la température et du solvant, sur le rendement de la réaction et la direction de la formation du cycle, lorsque plusieurs cyclisations sont possibles. Et finalement, aucune généralisation n'est possible concernant la réaction bien particulière qu'est la condensation de DIECKMANN. Il faut alors rechercher expérimentalement les conditions optimales de la cyclisation, selon le diester de départ utilisé.

4.6.5. Bibliographie concernant la synthèse de 2,5-dioxoazépine-4-carboxylates d'alkyle à partir de diesters

A notre connaissance, très peu de 2,5-dioxoazépines ainsi substituées et synthétisées à partir de diesters ont été décrites dans la littérature jusque là. Nous avons relevé les travaux de GEISSMAN et CHO en 1959 et ceux de KUNICK et de ses collaborateurs entre 1991 et 2000.

4.6.5.1. Travaux de GEISSMAN et CHO

En 1959, ils décrivent la préparation du 2,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépine-4-carboxylate de méthyle à partir du 2-(3-méthoxycarbonyl-propionylamino)-benzoate de méthyle par action du sodium au reflux du toluène⁶⁷ (schéma 57).



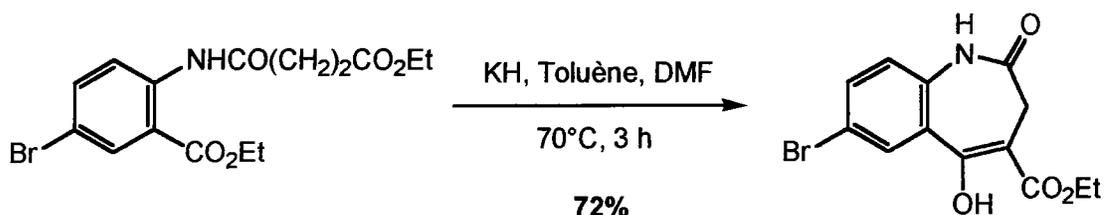
~Schéma 57~

Le β-céto ester obtenu ici a été synthétisé avec un rendement de 38%.

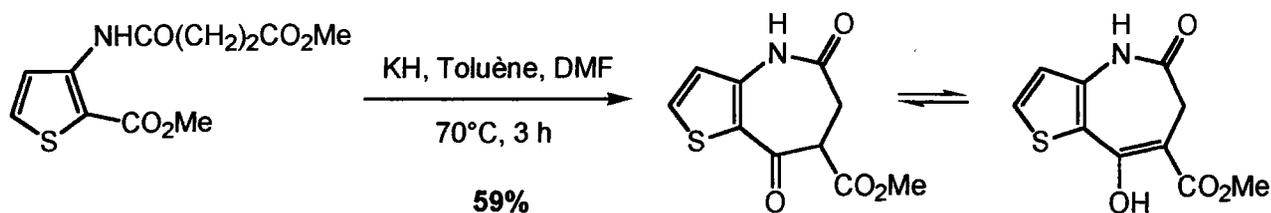
⁶⁷ Geissman, T. A.; Cho, A. K. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 41.

4.6.5.2. Travaux de KUNICK

KUNICK publie à partir de 1991 la préparation de 2,5-dioxoazépine-4-carboxylates d'alkyle à partir d'amides diestérifiés. Il décrit notamment la synthèse du 7-bromo-5-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azépine-4-carboxylate d'éthyle avec un rendement de 72% (schéma 58) et du 5,8-dioxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-thiéno[3,2-*b*]azépine-7-carboxylate de méthyle avec un rendement de 59%, obtenu en équilibre avec la forme énolique correspondante (schéma 59), par utilisation de l'hydrure de potassium dans du toluène et du DMF³.



~Schéma 58~

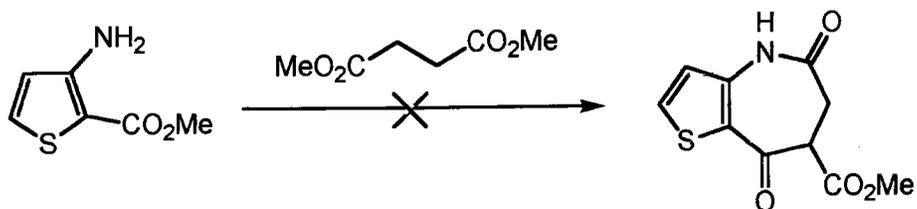


~Schéma 59~

KUNICK précise également que la méthode de synthèse directe de cycles de ce type, décrite par MACPHILLAMY et coll.⁴ en série benzénique, à partir de l'antranilate d'éthyle et du succinate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium, ne s'applique pas dans le cas du 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle (schéma 60).

³ Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 579.

⁴ MacPhillamy, H.B.; Dziemian, R.L.; Lucas, R.A.; Kuehne, M.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2172.



~Schéma 60~

SYNTHESE

4.6.6. Recherche d'une base adéquate permettant la cyclisation des amidothiophènes diestérifiés synthétisés

Dans un premier temps, nous avons réalisé quelques essais de réaction de DIECKMANN sur les diesters (**12**) en cherchant à utiliser d'autres bases que l'hydrure de potassium utilisé par KUNICK.

Nous avons choisi de tester l'action de l'hydrure de sodium, du méthylate de sodium et du *tertio*-butylate de potassium sur l'amide (**12'g**) non substitué sur le cycle thiophénique. Les conditions opératoires utilisées et les résultats obtenus figurent dans le tableau 14.

Tableau 14 : Recherche d'une base permettant la cyclisation des diesters (12) et (12')

Base	Solvant	Conditions opératoires	Résultats
NaH (6 éq.) ^a	Toluène / DMF	70°C, 3 heures	Solide jaune ayant un p.F.=130-132°C. Spectres de RMN ¹ H et ¹³ C très similaires à ceux de l'amide de départ. Toutefois, le signal correspondant au méthyle de l'ester en position 3 sur le thiophène manque.
MeONa (1 éq.)	DMF / MeOH	T.A., 18 heures	En RMN ¹ H : mélange complexe d'au moins 3 produits dont un peu d'amide de départ, les autres n'étant pas identifiés. Apparemment aucune trace du β-céto ester souhaité.
MeONa (1 éq.) ⁶⁸	Toluène	110-115°C, plusieurs heures	En RMN ¹ H : mêmes remarques que pour l'essai précédent.
<i>t</i> -BuOK (5,5 éq.) ⁶⁹	Benzène	Reflux, 8 heures, puis T.A., 1 nuit	En RMN ¹ H : spectres très semblables à ceux obtenus avec MeONa. Cependant, les proportions de chaque produit sont différentes.
<i>t</i> -BuOK (1 éq.)	DME	Reflux, 5 heures	En RMN ¹ H : on obtient à nouveau un mélange complexe d'au moins 3 produits dont beaucoup d'amide de départ cette fois, les autres n'étant pas identifiés. Apparemment aucune trace du β-céto ester désiré.

^a Même mode opératoire que celui décrit par KUNICK dans *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 579. KH est simplement remplacé par NaH.

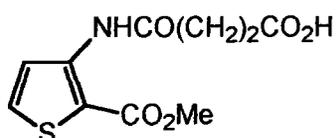
Tout d'abord, nous avons employé les mêmes conditions opératoires que celles décrites par KUNICK³, en remplaçant l'hydrure de potassium par de l'hydrure de sodium. Ces deux bases sont utilisées en large excès du fait qu'elles peuvent réagir sur différents sites de la

⁶⁸ Winstein, S.; Sonnenberg, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3235.

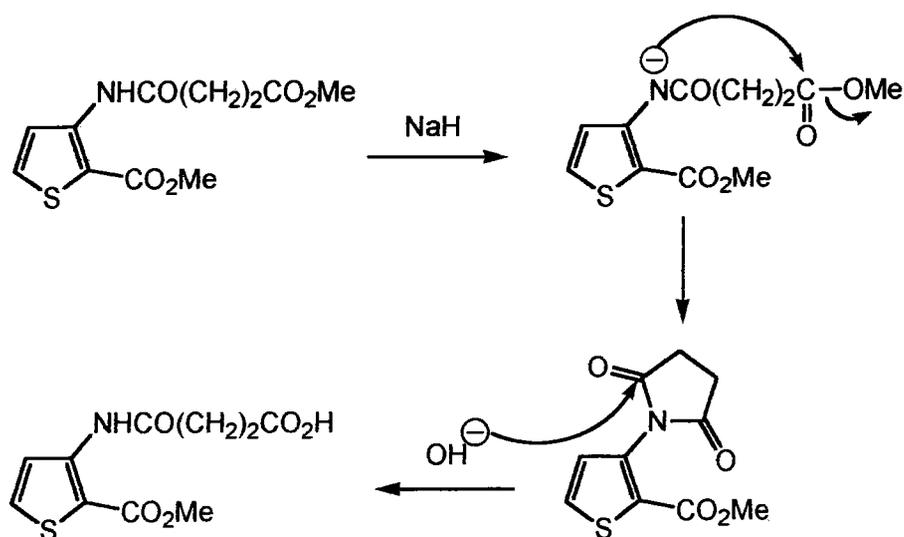
⁶⁹ Johnson, W.S.; Bannister, B.; Pappo, R.; Pike, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6354.

³ Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 579.

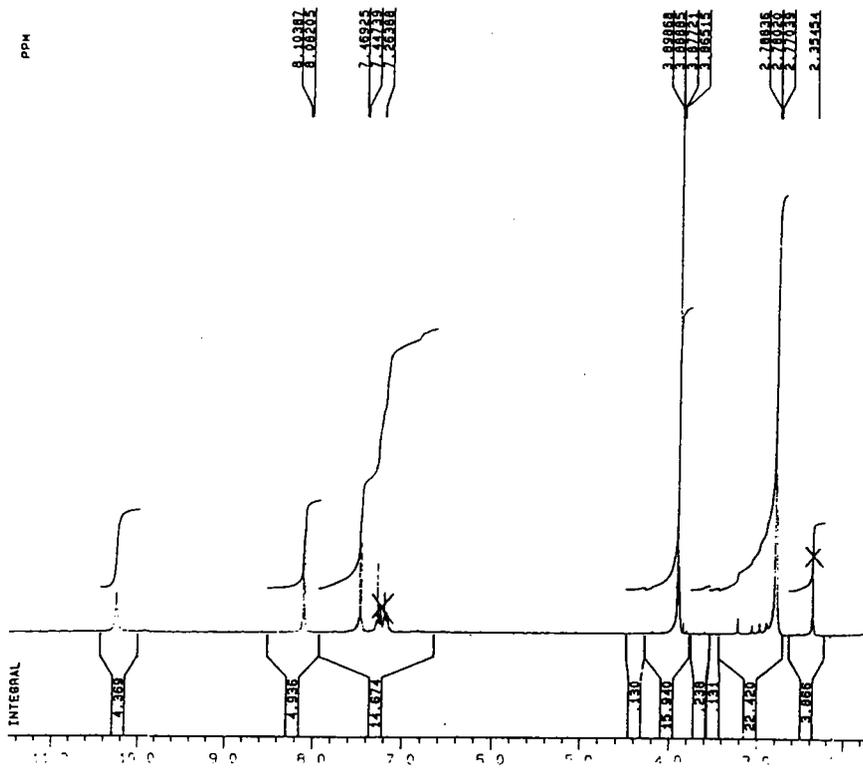
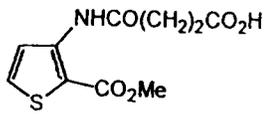
molécule (elles peuvent notamment arracher le proton sur l'atome d'azote de l'amide). Suite à cet essai, nous avons donc isolé un produit pur en CCM auquel correspondent des spectres de RMN ^1H et ^{13}C (spectres 1 et 2 ; CDCl_3 ; 250 MHz) très similaires à ceux de l'amide de départ (**12'g**). Cependant, le signal correspondant au méthyle de l'ester en bout de chaîne de l'amide a disparu, aussi bien en RMN ^1H que ^{13}C . Toutefois, le spectre réalisé en RMN ^{13}C indique toujours la présence de trois fonctions carbonylées. D'autre part, aucun signal supplémentaire n'est présent sur le spectre obtenu en RMN ^1H ; il pourrait donc s'agir d'un acide carboxylique à la place de l'ester, le groupement OH d'un acide n'étant pas toujours visible. Nous avons alors envisagé la structure suivante qui est confirmée par l'analyse élémentaire :



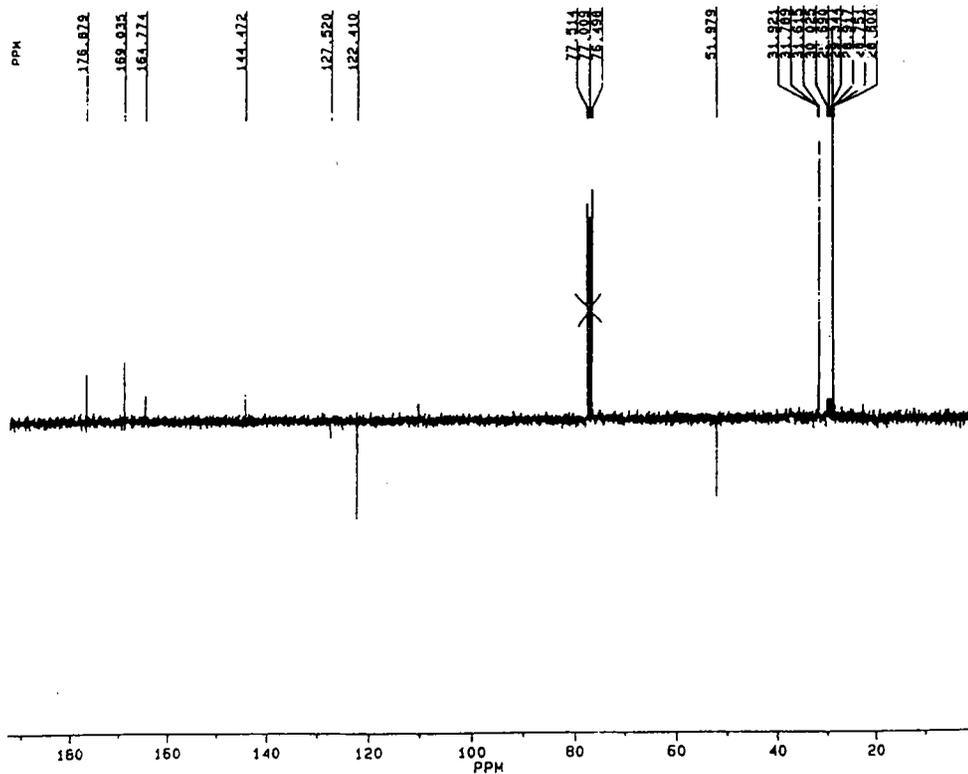
Nous pouvons proposer une explication quant à la formation de ce produit : dans un premier temps, l'hydrure de sodium arrache le proton situé sur l'atome d'azote de l'amide ; l'anion ainsi obtenu attaque le carbonyle situé en bout de chaîne pour former un imide (plus stable que le cycle à 4 chaînons qui serait formé si l'anion attaquait l'ester en position 2 du thiophène) ; enfin, l'hydrolyse réalisée lors du traitement de la réaction ouvre cet imide pour conduire au composé proposé ci-dessus (schéma 61).



~Schéma 61~



Spectre 1



Spectre 2

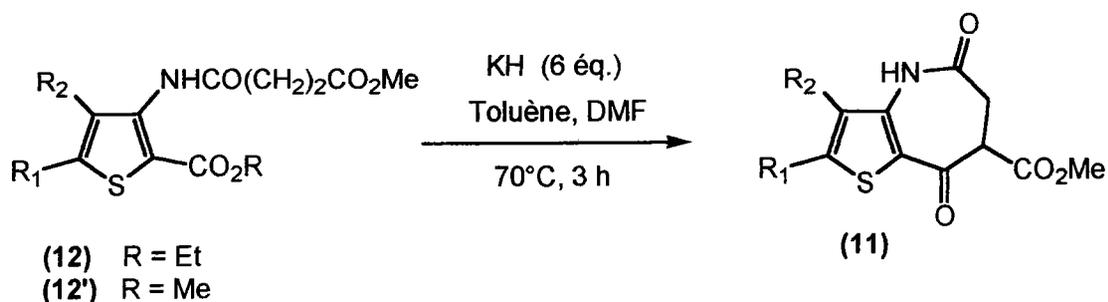
Nous avons donc par la suite décidé de tester l'effet des alcoolates sur l'amide (**12'g**) et plus particulièrement du méthanolate de sodium et du *tertio*-butylate de potassium. Lors de tous les essais réalisés, les spectres de RMN ¹H ont montré la présence d'un mélange complexe d'au moins trois produits dont l'amide de départ, en plus ou moins grande quantité, selon apparemment la base utilisée et le nombre d'équivalents ajoutés. A ce moment-là, nous n'avons pas cherché à isoler et à identifier les produits formés, le β-céto ester souhaité n'étant pas présent dans le mélange.

4.6.7. Préparation des β-céto esters cycliques (11)

Nous avons alors en fin de compte appliqué les conditions opératoires mises au point par KUNICK³ sur nos amidothiophènes diestérifiés (**12**) et (**12'**) (schéma 62).

L'hydrure de potassium s'est ainsi avéré être la seule base permettant d'obtenir les β-céto esters souhaités par réaction de DIECKMANN. Nous avons pu vérifier qu'un excès de base est alors nécessaire, en réalisant un essai avec seulement un équivalent de KH. Dans ce cas, la totalité de l'amide de départ est récupérée.

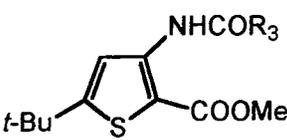
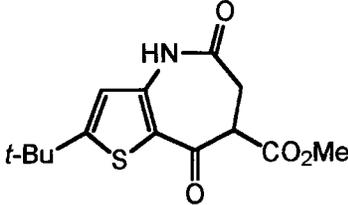
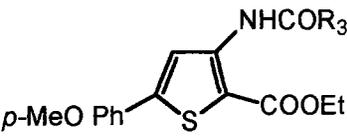
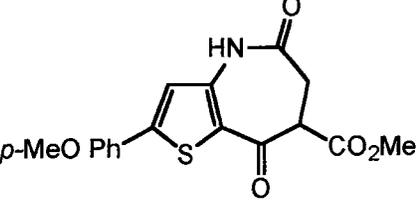
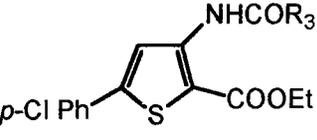
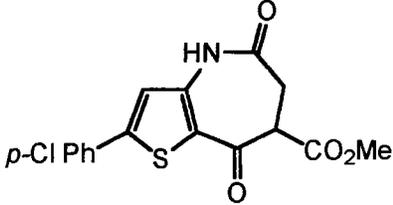
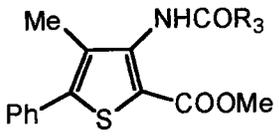
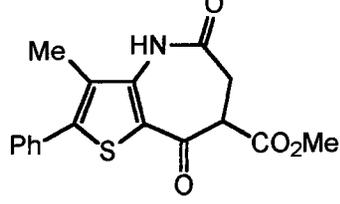
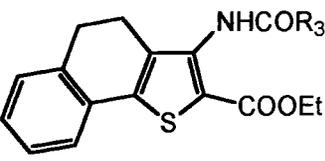
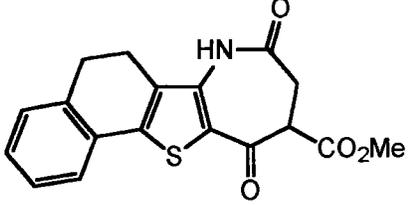
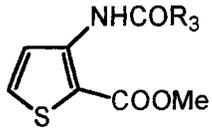
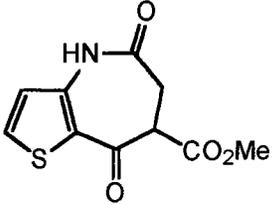
Le tableau 15 présente les différents β-céto esters (**11**) préparés avec 6 équivalents d'hydrure de potassium dans du toluène et du DMF, à 70°C pendant 3 heures.



~Schéma 62~

³ Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 579.

Tableau 15 : Préparation des β -céto esters cycliques (11)

3-Amidothiophène	N°	β -Céto ester	N°	Rdt
	(12'a)		(11a)	78%
	(12'b)		(11b)	47%
	(12'c)		(11c)	30%
	(12'e)		(11e)	35%
	(12'f)		(11f)	76%
	(12'g)		(11g)	54% 44% ^a

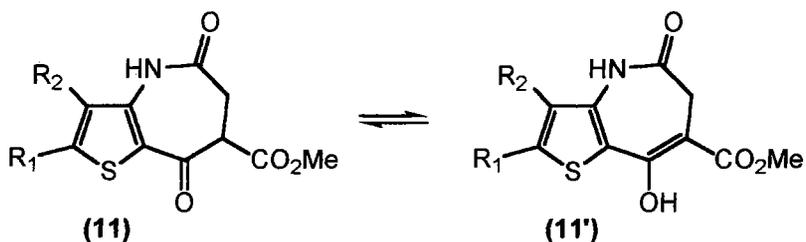
^a Rendement obtenu sur une plus grande échelle (x4,5).

Les rendements obtenus ici sont dans l'ensemble satisfaisants (de 30 à 78%) et sont, pour la synthèse du composé **(11g)**, du même ordre de grandeur que le celui de 59% annoncé par KUNICK³.

Remarque : les essais de cyclisation réalisés à ce jour sur l'amide **(12d)**, ne nous ont pas encore permis de préparer le β -céto ester **(11d)**, substitué en position 5 du thiophène par un *para*-nitrophényle.

4.6.7.1. Discussion sur l'équilibre céto-énolique observé

Les spectres de RMN du proton obtenus après cyclisation de DIECKMANN avec l'hydrure de potassium montrent que les β -céto esters **(11)** sont en réalité obtenus en équilibre avec la forme énolique **(11')** correspondante indiquée ci-dessous dans une solution de DMSO-*d*₆ (schéma 63).



~Schéma 63~

Les deux formes présentes en mélange sont facilement distinguées en RMN ¹H grâce à quelques signaux caractéristiques de chacune d'entre elles. A titre d'exemple, nous présentons le spectre de RMN du proton obtenu pour le β -céto ester **(11a)** (spectre 3, page 76 ; DMSO-*d*₆ ; 250 MHz). Les signaux caractéristiques des composés **(11)** et **(11')** sont les suivants :

- un singulet vers 3,7 ppm qui correspond au méthyle du CO₂Me de la forme cétonique **(11)** ;
- un massif vers 4,1 ppm qui correspond au CH porteur du groupement CO₂Me de la forme cétonique **(11)** ;

³ Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 579.

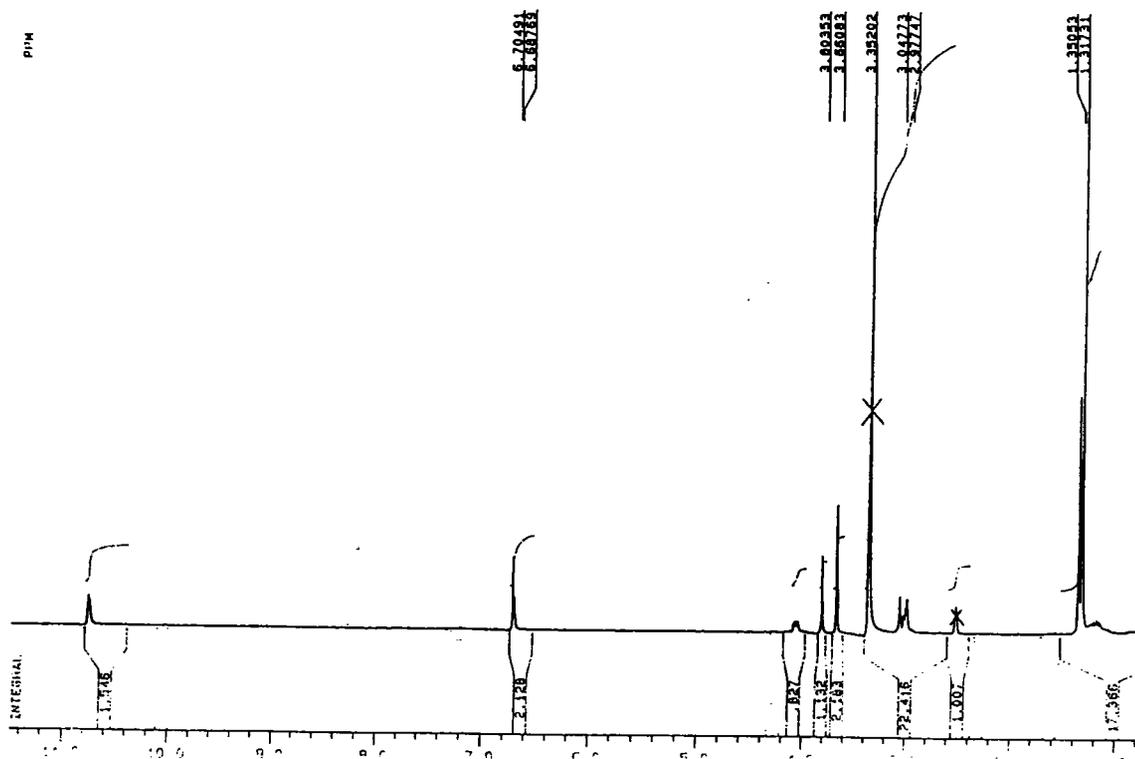
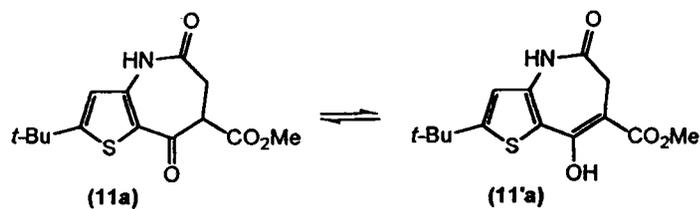
- un singulet vers 3,8 ppm qui correspond au méthyle du CO₂Me de la forme énolique (**11'**) ;
- un singulet large vers 12,2 ppm qui correspond au groupement OH de la forme énolique (**11'**) lorsqu'il est visible ;
- deux singulets larges généralement entre 10,7 et 10,9 ppm qui correspondent aux NH de l'amide de chaque forme – ces deux protons ayant parfois le même déplacement chimique ;
- un massif entre 3,0 et 3,1 ppm qui correspond aux CH₂ de chaque forme.

Au contraire de KUNICK qui indique un rapport de 60 / 40 pour le β-céto ester et l'énol respectivement, nous ne déterminons pas ici la proportion de chaque forme car nous avons pu constater qu'elle évolue au cours du temps. Ce sont effectivement les proportions que nous avons pu observer en RMN ¹H pour le composé (**11g**), juste après le traitement de la réaction. Cependant, un spectre réalisé plus tard dans le temps montre que c'est l'énol qui est alors la forme majoritaire. C'est pourquoi nous pouvons simplement affirmer ici qu'après traitement de la réaction c'est le β-céto ester (**11**) qui est présent majoritairement (en moyenne entre 60 et 70%) mais que cette tendance s'inverse au cours du temps. C'est alors la forme énolique qui devient majoritaire, sa stabilité par rapport à la forme cétonique (**11**) s'expliquant par la formation possible de liaisons hydrogènes entre l'atome d'hydrogène du OH et l'atome d'oxygène du carbonyle du CO₂Me. Pour illustrer cette évolution, nous avons fait figurer à la page suivante le spectre réalisé pour le composé (**11a**) quelques temps après le traitement de la réaction cette fois (spectre 4 ; DMSO-*d*₆ ; 250 MHz), et l'on peut effectivement constater que la forme cétonique est devenue minoritaire.

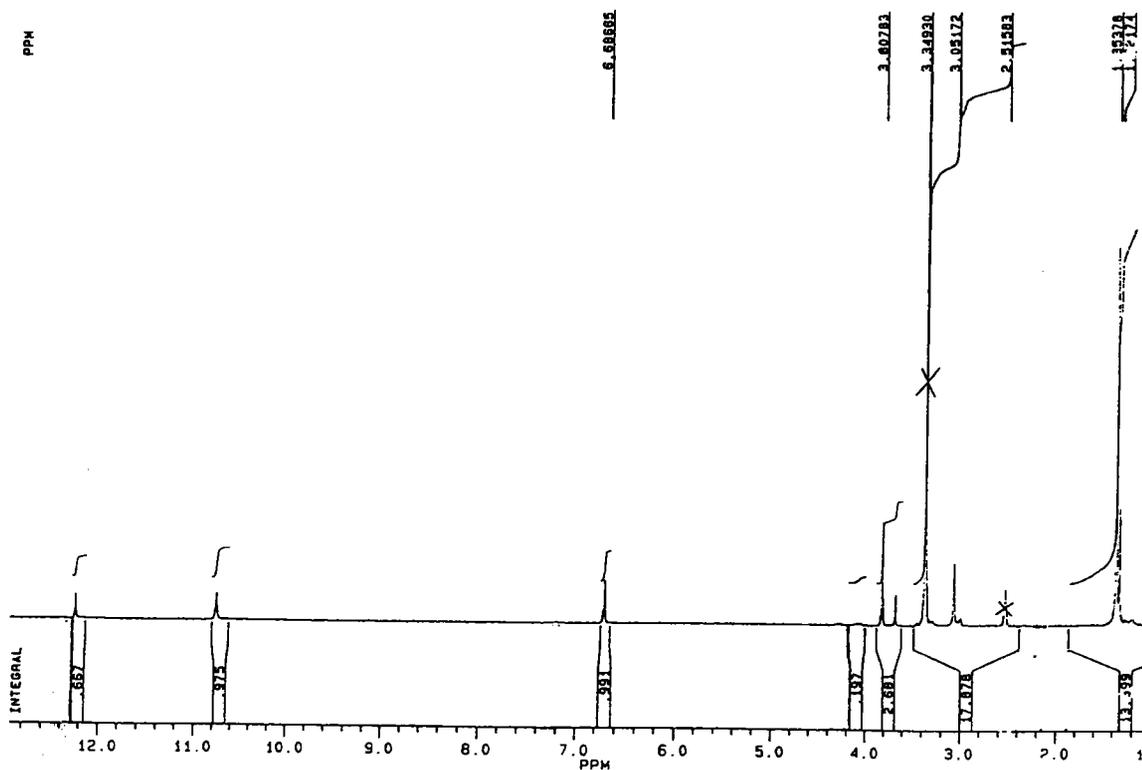
Nous noterons encore qu'il n'a jamais été observé de tautomérie au niveau du lactame.

4.6.7.2. Discussion sur le problème de transestérification

Nous devons souligner le fait que nous avons préparé des amides (**12**) substitués en position 2 sur le thiophène par un groupement carboxylate d'éthyle, suite à l'utilisation de thioglycolate d'éthyle et non plus de méthyle au moment de la synthèse des aminothiophènes (**13**). Cependant, nous avons continué d'employer le chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique afin de préparer les amides (**12**). Cette différence de groupements alkyles au niveau des deux esters peut engendrer une transestérification au moment de la condensation de DIECKMANN. Ce problème n'a pas été rencontré dans le cas du diester (**12b**). Cependant, la



Spectre 3 : réalisé après traitement de la réaction

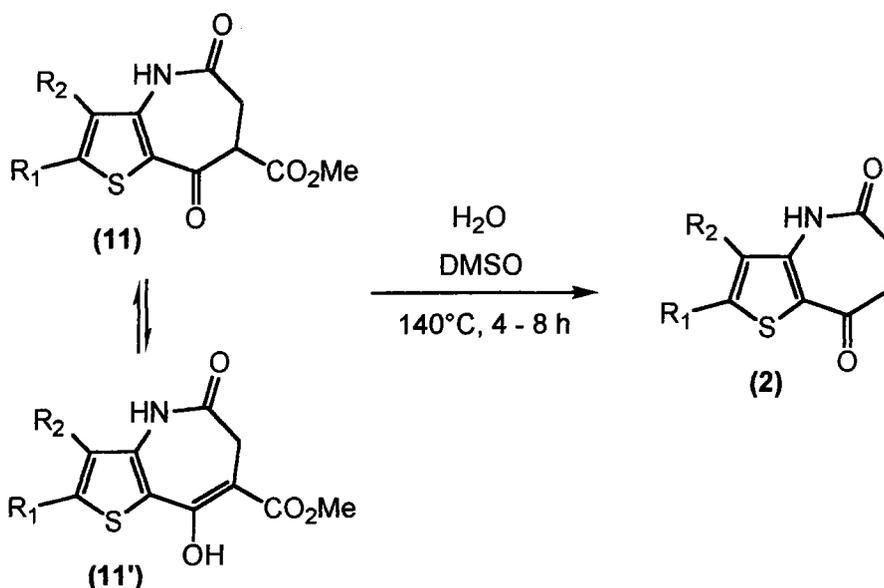


Spectre 4 : réalisé plus tard dans le temps

cyclisation des diesters (12c) et (12f) par l'hydrure de potassium a conduit d'après la RMN ¹H réalisée, à un mélange de produits issus d'une transestérification très probablement. Même si cela avait été possible, nous n'avons pas cherché ici à séparer les différents isomères formés afin de les caractériser, notre but étant d'éliminer justement cette fonction ester.

4.7. Préparation des thiénoazépinédiones

La dernière étape permettant d'accéder aux thiéno[3,2-*b*]azépinédiones (2) consiste à hydrolyser la fonction ester encore présente sur l'azépine et à décarboxyler ensuite le β-céto acide obtenu. La présence d'un lactame ne nous permet pas ici d'utiliser les conditions classiques d'hydrolyse des esters. Nous avons donc appliqué aux β-céto esters (11) les conditions opératoires assez originales décrites par KUNICK qui utilise ici la réaction de KRAPCHO. Les β-céto esters (11) sont en effet dissous dans du DMSO et la solution obtenue est chauffée à 90°C. Nous additionnons ensuite de l'eau avant de chauffer le milieu réactionnel à 140°C pendant 4 à 8 heures (schéma 64).



~Schéma 64~

Les différentes thiéno[3,2-*b*]azépinédiones (2) synthétisées par cette méthode sont présentées dans le tableau 16 et ont été obtenues avec des rendements très satisfaisants dans l'ensemble.

Tableau 16 : Préparation des thiéno[3,2-*b*]azépinédiones (2)

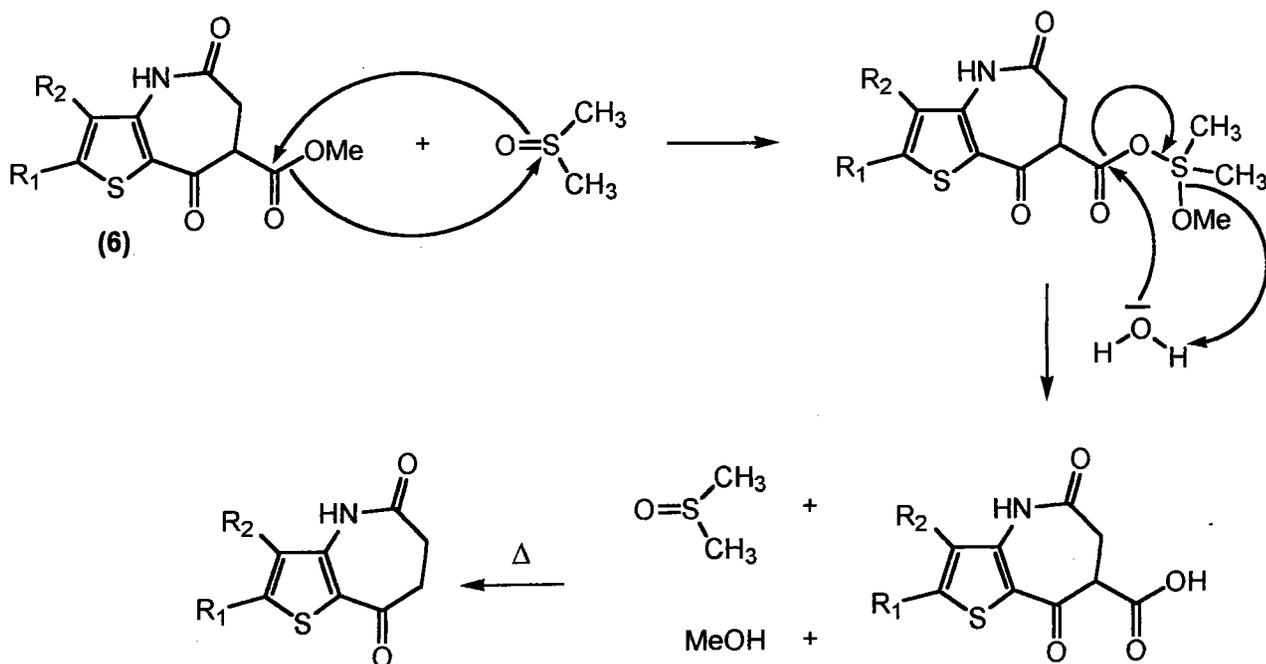
β -Céto ester	N°	Thiénoazépinédione	N°	Rdt
	(11a)		(2a)	40%
	(11b)		(2b)	98%
	(11c)		(2c)	69%
	(11e)		(2e)	98%
	(11f)		(2f)	97%
	(11g)		(2g)	74%

MECANISME

Nous proposons le mécanisme suivant afin d'expliquer l'hydrolyse de l'ester méthylique présent sur l'azépine, par le DMSO et l'eau.

Nous supposons dans un premier temps que le DMSO en tant que nucléophile attaque le carbonyle de la fonction ester, en libérant MeO^- , qui réagit ensuite sur l'atome de soufre alors déficient électroniquement.

L'ion carboxylate ainsi formé est ensuite protoné par addition d'eau dans le milieu et l'acide qui en résulte, décarboxylé par chauffage pour conduire à la thienoazépine-dione souhaitée (schéma 65).



~Schéma 65~

4.8. Préparation des thiénoazépino-indol-5-ones

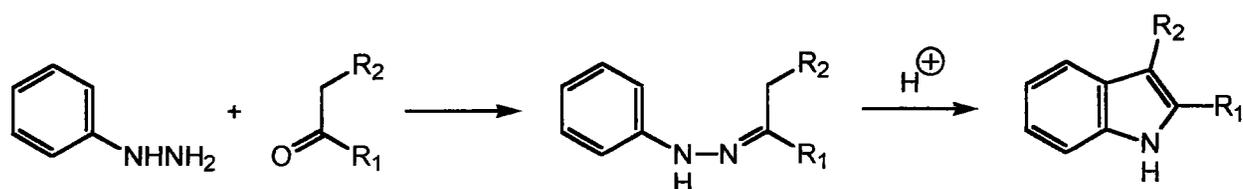
La dernière étape permettant d'accéder aux tétracycles ciblés consiste en une synthèse indolique de FISCHER entre les thiénoazépinédiones (2) préparées précédemment et des phénylhydrazines commerciales (3).

La synthèse indolique de FISCHER est une réaction largement connue et décrite⁷⁰. Elle est très utilisée au sein de notre laboratoire depuis des années, du fait des produits hétérocycliques à visée pharmaceutique qui y ont été et y sont encore synthétisés, parmi lesquels les dérivés du carbazole et de la famille des ellipticines par exemple.

Nous rappellerons donc simplement ici quelques conditions opératoires classiquement utilisées lors de cette réaction.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

D'une part, l'indole peut être préparé à partir de la cétone en deux étapes, via l'hydrazone correspondante qui est alors isolée (schéma 66).



~Schéma 66~

Les tableaux 17 et 18 résument quelques conditions classiques de synthèse et de cyclisation d'hydrazones.

⁷⁰ Robinson, B. *The Fischer indole synthesis*, John Wiley and Sons 1982.

Tableau 17 : Conditions de synthèse d'hydrazones

Auteurs	N° référence	Réactifs – Conditions opératoires
KIRSCH et coll.	71	ArNHNH ₂ + cétone + AcONa / EtOH reflux, 2 heures
IWANOWICZ et coll. MARINI et coll.	72 73	ArNHNH ₂ + cétone / Alcool (MeOH ou EtOH) reflux, plusieurs heures
MACKMAN et coll.	74	ArNHNH ₂ + cétone / Alcool + Et ₃ N reflux, 3 heures

Tableau 18 : Conditions de cyclisation d'hydrazones

Auteurs	N° référence	Réactifs – Conditions opératoires
KIRSCH et coll.	71	Arylhydrazone / AcOH glacial reflux, 3 heures
KIRSCH et coll.	71	Arylhydrazone + Amberlyst® 15 / Toluène 50°C, 2 heures
KIRSCH et coll.	75 76	Arylhydrazone / THF + HCl _{conc} (10/1) reflux, 2 heures

⁷¹ Martarello, L.; Joseph, D.; Kirsch, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 22, 2941.

⁷² Iwanowicz, E.J.; Lau, W.F.; Lin, J.; Roberts, D.G.M.; Seiler, S.M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1339.

⁷³ Da Settimo, A.; Marini, A.M.; Primofiore, G.; Da Settimo, F.; Salerno, S.; La Motta, C.; Pardi, G.; Ferrarini, P.L.; Mori, C. *J. Het. Chem.* **2000**, 37, 379.

⁷⁴ Mackman, R.L.; Katz, B.A.; Breitenbucher, J.G.; Hui, H.C.; Verner, E.; Luong, C.; Liu, L.; Sprengeler, P.A. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3856.

⁷⁵ Martarello, L.; Kirsch, G.; Wierzbicki, M. *Het. Commun.* **1995**, 51.

⁷⁶ Martarello, L.; Joseph, D.; Kirsch, G. *Heterocycles* **1996**, 43, 367.

Auteurs	N° référence	Réactifs – Conditions opératoires
IWANOWICZ et coll.	72	Arylhydrazone / PPA 120°C, 3 heures
MARINI et coll.	73	Arylhydrazone / EtOH + HCl _{conc} reflux, 12 heures

Il est également possible de cycliser les hydrazones au moyen d'acides de Lewis tels que BF₃ ou ZnCl₂, qui est le plus couramment utilisé.

Cependant, il est aussi possible de préparer l'indole en une étape, en cyclisant directement l'hydrazone formée *in situ* et non isolée. Nous rapportons dans le tableau 19 les modes opératoires utilisés au laboratoire et celui décrit par KUNICK.

⁷² Iwanowicz, E.J.; Lau, W.F.; Lin, J.; Roberts, D.G.M.; Seiler, S.M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1339.

⁷³ Da Settimo, A.; Marini, A.M.; Primofiore, G.; Da Settimo, F.; Salerno, S.; La Motta, C.; Pardi, G.; Ferrarini, P.L.; Mori, C. *J. Het. Chem.* **2000**, *37*, 379.

Tableau 19 : Conditions de préparation des indoles en une étape

Auteurs	N° référence	Milieu réactionnel	Réactifs – Conditions opératoires
KIRSCH et coll.	-	EtOH / HCl	ArNHNH ₂ , HCl + cétone / EtOH + HCl _{conc} (100/1), T.A., 24 heures
KIRSCH et coll.	-	AcOH	ArNHNH ₂ , HCl / AcOH à 50°C puis cétone / AcOH, reflux, 1 heure puis AcOH puis reflux, 3 heures
KIRSCH et coll.	71 76	AcOH	ArNHNH ₂ , HCl / AcOH à 80°C puis cétone / AcOH, reflux, 3 heures
KIRSCH et coll.	77	AcOH / CF ₃ CO ₂ H	cétone + ArNHNH ₂ / AcOH + CF ₃ CO ₂ H (3/1), reflux, 12 heures
KUNICK	5	AcOH / H ₂ SO ₄	cétone / AcOH puis ArNHNH ₂ ou ArNHNH ₂ , HCl + AcONa / AcOH, 70°C, 1 heure puis H ₂ SO _{4 conc} , 70°C, 1 heure

MECANISME

D'une manière générale, nous rappelons à présent le mécanisme de la cyclisation indolique de FISCHER avec utilisation de phénylhydrazine selon PAUSACKER⁷⁸ (schéma 67).

L'hydrazone formée est cyclisée au moyen d'un catalyseur acide et le départ d'une molécule d'ammoniac lors de l'aromatisation du système permet alors d'obtenir l'indole souhaité.

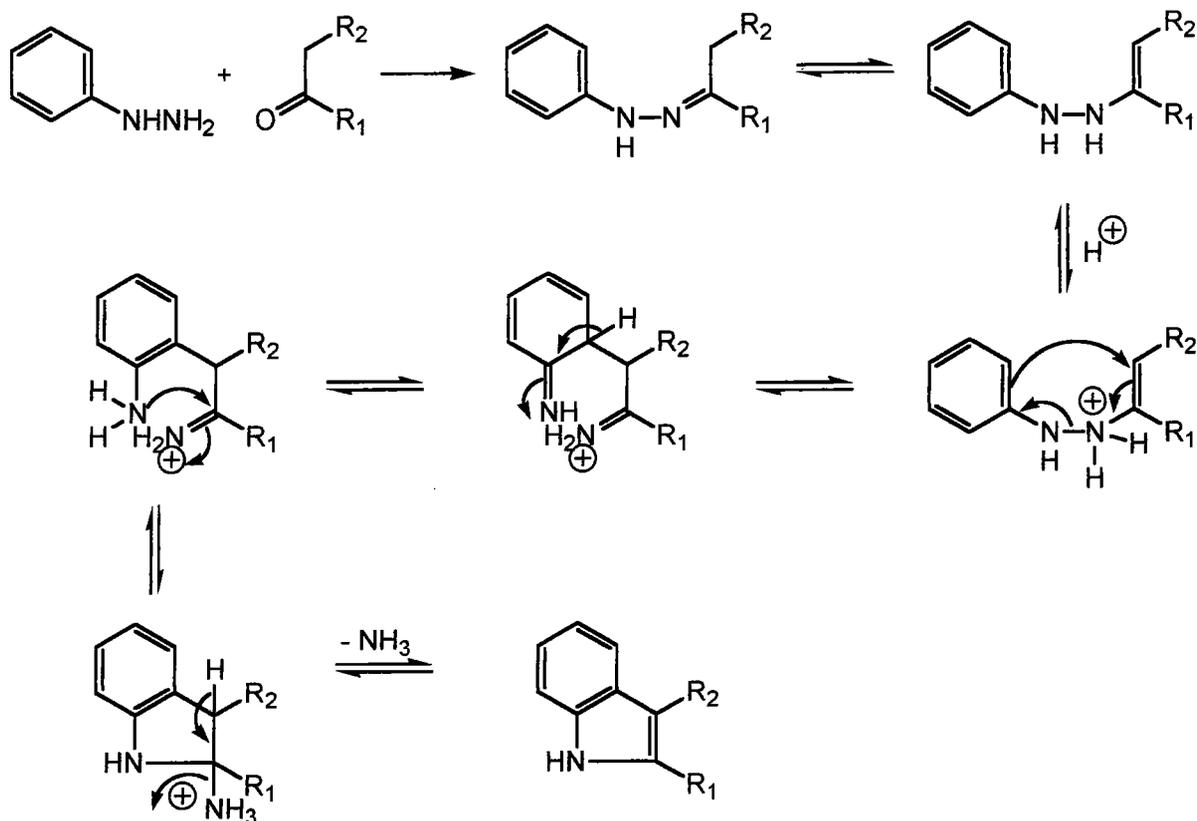
⁷¹ Martarello, L.; Joseph, D.; Kirsch, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 22, 2941.

⁷⁶ Martarello, L.; Joseph, D.; Kirsch, G. *Heterocycles* **1996**, 43, 367.

⁷⁷ Royer, H.; Joseph, D.; Prim, D.; Kirsch, G. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1239.

⁵ Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Sausville, E.A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2909.

⁷⁸ Pausacker, K.H.; Schubert, C.I. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1384.



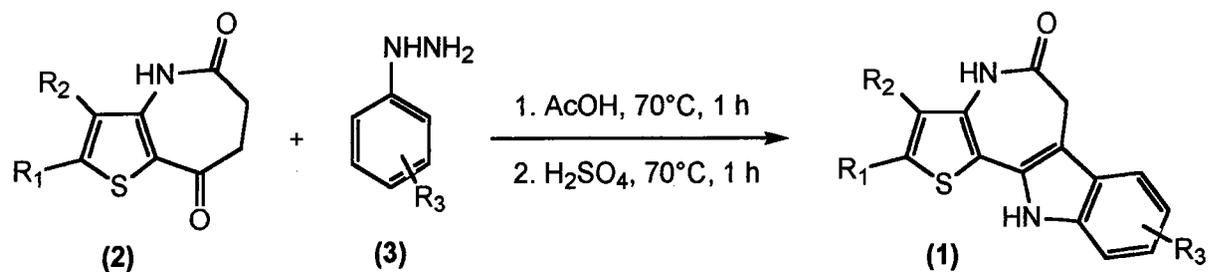
~Schéma 67~

SYNTHESE

Après quelques essais préliminaires utilisant les méthodes développées au laboratoire, nous avons finalement opté pour celle décrite par KUNICK. Les conditions opératoires utilisées ici sont présentées dans le tableau 19 de la page précédente.

Elles consistent à faire réagir une phénylhydrazine substituée ou non sur la thiéno[*b*]azépine-2-one (**2**) voulue dans de l'acide acétique et à cycliser l'hydrazone formée *in situ* grâce à de l'acide sulfurique concentré⁵ (schéma 68).

⁵ Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Sausville, E.A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2909.

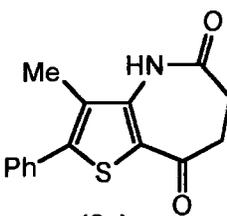
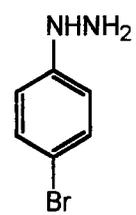
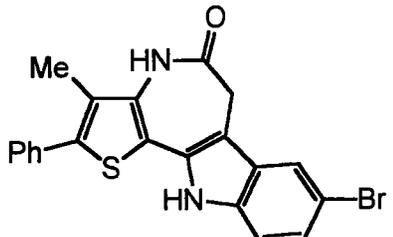
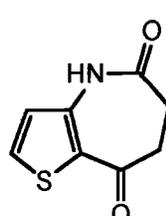
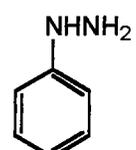
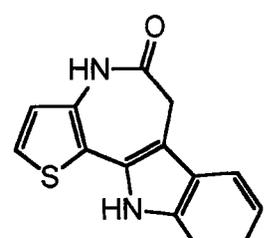
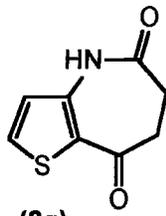
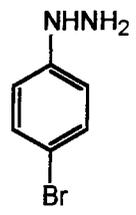
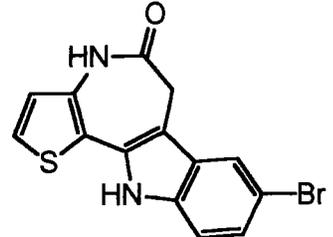


~Schéma 68~

Le tableau 20 présente les quelques tétracycles (1) synthétisés par cette méthode.

Tableau 20 : Préparation des thienoazépino-indol-5-ones (1)

Cétone	Phénylhydrazine	Tétracycle	N°	Rdt
<p>(2a)</p>			(1a)	34,5%
<p>(2a)</p>			(1'a)	14%
<p>(2e)</p>			(1e)	49%

Cétone	Phénylhydrazine	Tétracycle	N°	Rdt
 <p>(2e)</p>			(1'e)	24%
 <p>(2g)</p>			(1g)	42% ^a 21% ^b
 <p>(2g)</p>			(1'g)	9%

^a Produit brut analytiquement pur.

^b Produit purifié par chromatographie sur gel de silice.

Le premier tétracycle que nous avons synthétisé est le composé (1g), décrit par KUNICK en 1992². Il préconisait alors de le purifier par chromatographie sur gel de silice en utilisant l'éther comme éluant (et en dissolvant le produit brut dans un mélange de dioxanne et de dichlorométhane avant de l'adsorber sur silice).

Pour notre part, nous avons obtenu l'attendu (1g) lors d'un premier essai avec un rendement de 42%, le produit brut étant analytiquement pur. Dans un second, nous avons purifié le produit par chromatographie sur gel de silice. Nous avons alors dissous le solide obtenu après filtration dans du dichlorométhane et un peu de méthanol afin de l'adsorber sur silice, et nous avons employé l'acétate d'éthyle, plus polaire, comme solvant d'éluant. Dans ce cas, le tétracycle (1g) a été obtenu avec un rendement de 21%.

² Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1992, 325, 297.

Cependant, par la suite, nous avons plutôt cherché à purifier les composés **(1)** par recristallisation, puisque tous les essais conduisaient à un solide, récupéré lors de la filtration.

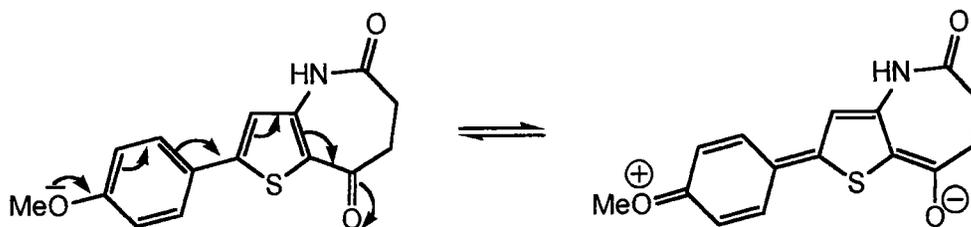
Nous avons alors joué sur la difficile solubilisation des tétracycles **(1)** dans la plupart des solvants organiques et nous avons ainsi remarqué que le tétracycle souhaité n'était pas soluble à chaud dans du méthanol tandis que les impuretés l'étaient. Nous avons ainsi pu purifié tous les composés présentés dans le tableau précédent par simple filtration à chaud du produit brut dans du méthanol bouillant.

Les thiénoazépino-indol-5-ones **(1a)**, **(1e)** et **(1g)**, préparées en utilisant la phénylhydrazine, ont été obtenues avec des rendements allant de 21% (purification par chromatographie) à 49% tandis que les dérivés bromés (en position 8 sur l'indole) correspondants ont été préparés avec des rendements variant de 9% à 24% seulement. Cette baisse de rendement, peut-être moins significative, avait néanmoins déjà été observée par KUNICK entre la paullone non substituée et celles bromées sur l'indole².

Tous les essais de synthèse de tétracycles réalisés à partir des thiéno[*b*]azépinédiones **(2b)** et **(2f)** avec la phénylhydrazine n'ont jusque là encore jamais abouti et l'application des conditions opératoires décrites précédemment a toujours conduit à la récupération de la cétone **(2)** de départ.

Dans le cas de la thiéno[*b*]azépinédione **(2b)**, l'échec de cette réaction pourrait s'expliquer par la délocalisation du doublet de l'oxygène du groupement méthoxy le long du phényl et du thiophène qui rendrait alors l'attaque de la cétone par la phénylhydrazine difficile (schéma 69).

² Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, 325, 297.



~Schéma 69~

Nous avons essayé d'isoler l'hydrazone intermédiaire, avant la cyclisation par l'acide sulfurique. Mais là encore, le produit de départ n'a pas réagi et a été récupéré et il semblerait donc que la réaction échoue dès cette étape.

Il serait intéressant d'étudier cette même réaction avec un phényle porteur cette fois d'un groupement attracteur, comme la fonction nitro par exemple.

Cependant, comme nous l'avons dit précédemment, les essais menés dans cette direction sont pour le moment mis de côté, à cause de l'étape de condensation de DIECKMANN qui semble poser problème.

Chapitre 5 :

Essais de synthèse des 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépine[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones par construction de l'azépinone

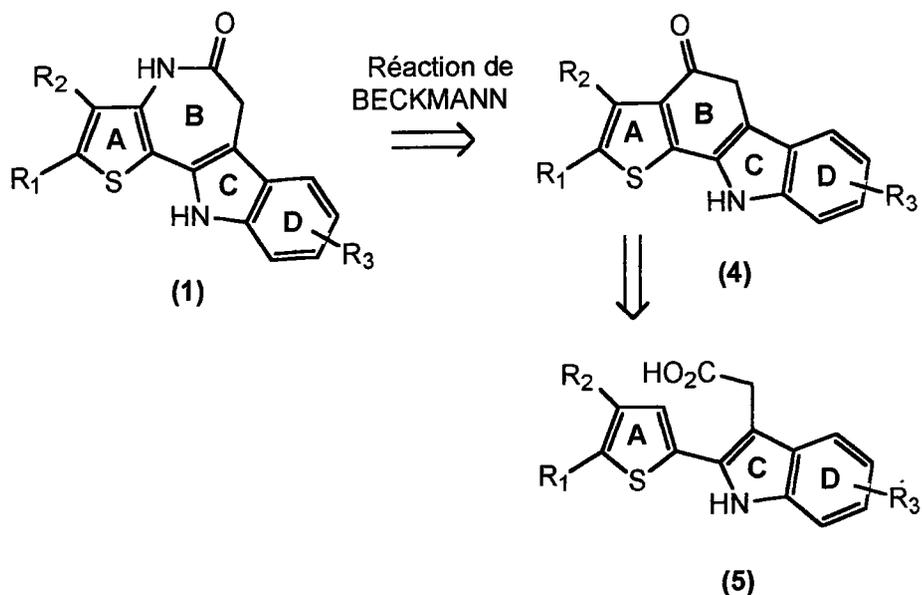
La synthèse des 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépine[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (**1**) ayant été mise au point et menée à terme comme présenté au chapitre 4, nous nous sommes alors intéressés à la recherche d'une voie de synthèse de ces tétracycles, alternative à la méthode décrite par KUNICK.

Une autre approche de la préparation des composés (**1**) consistait à construire non plus le pyrrole **C** comme c'est le cas dans la méthode vue précédemment, mais à construire cette fois l'azépinone **B** en fin de synthèse.

ANALYSE RETROSYNTHETIQUE

Cette stratégie nous a alors conduit à envisager l'analyse rétrosynthétique ci-après, déjà présentée au chapitre 3 (schéma 70).

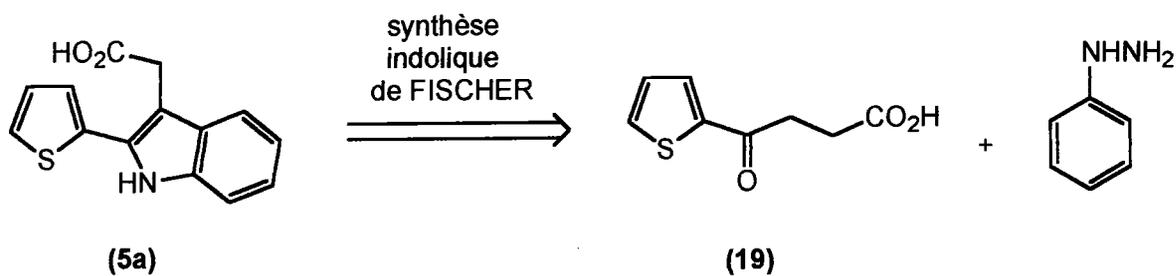
Les 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépine[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (**1**) seraient alors obtenues par réaction de BECKMANN sur les cétones cycliques du type (**4**), provenant elles-mêmes de la cyclisation de l'acide terminal (**5**) sur le cycle thiophénique **A**.



~Schéma 70~

Dans un premier temps, nous avons donc cherché à synthétiser l'acide (5) le plus simple possible, à savoir celui pour lequel $R_1 = R_2 = R_3 = H$.

Pour cela, nous avons pensé réaliser une synthèse indolique de FISCHER entre l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique (19) et la phénylhydrazine (schéma 71).



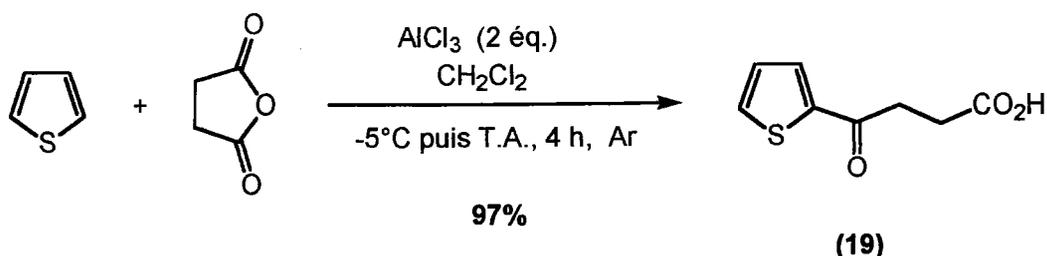
~Schéma 71~

SYNTHESE

5.1. Essais de synthèse indolique de FISCHER sur l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique

5.1.1. Préparation de l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique

L'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique (**19**) est synthétisé par acylation de FRIEDEL-CRAFTS à partir du thiophène et de l'anhydride succinique dans du dichlorométhane, en utilisant le chlorure d'aluminium en excès comme acide de Lewis. Nous avons utilisé ici le mode opératoire décrit par FIESER et KENNELLY⁷⁹ en 1935 qui rapportent la préparation du composé (**19**) en vue de synthétiser la 6,7-dihydro-5*H*-benzo[*b*]thiophèn-4-one. Pour notre part, nous avons remplacé le nitrobenzène par du dichlorométhane. La réaction est menée ici sous argon à environ -5°C , puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures (schéma 72).



~Schéma 72~

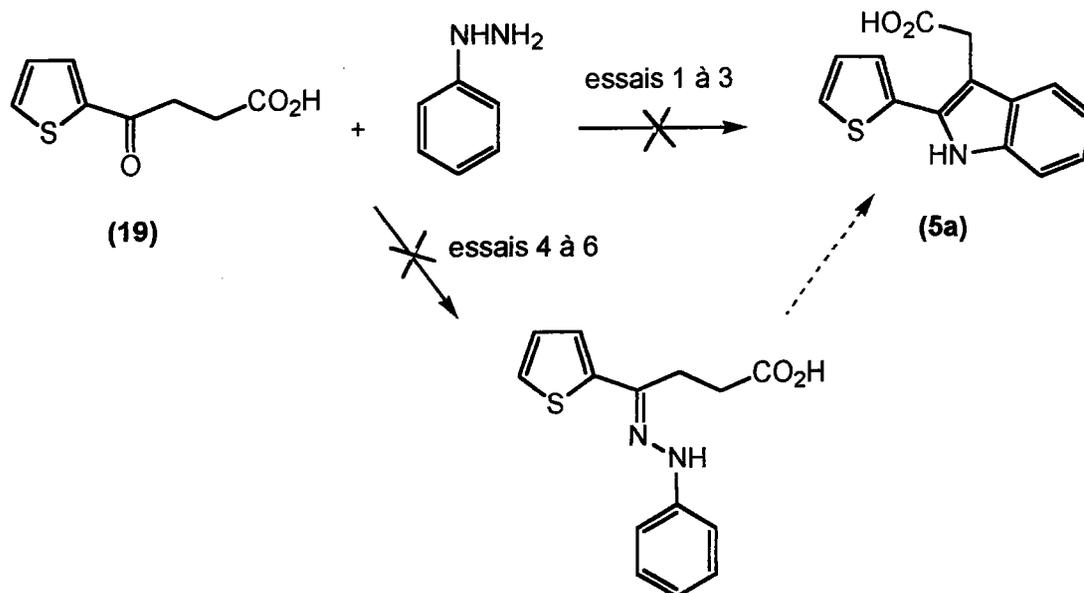
L'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique (**19**) a ici été préparé avec un excellent rendement de 97%, sans aucune purification nécessaire.

5.1.2. Essais de synthèse indolique de FISCHER

Différents essais de synthèse indolique de FISCHER entre l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique (**19**) et la phénylhydrazine, basés sur l'étude bibliographique présentée au paragraphe

⁷⁹ Fieser, L.F.; Kennelly, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1611.

4.8. du chapitre précédent, ont été réalisés (schéma 73). Les conditions opératoires utilisées figurent dans le tableau ci-après (tableau 21).



~Schéma 73~

Tableau 21 : Conditions de synthèse indolique de FISCHER utilisées sur la cétone (19)

N° essai	Auteurs	N° référence	Réactifs – Conditions opératoires	Nbre éq. PhNHNH ₂
1	KIRSCH et coll.	-	PhNHNH ₂ , HCl / AcOH à 50°C puis cétone (19) / AcOH, reflux, 1 heure puis AcOH puis reflux, 3 heures	1,1 éq.
2	KUNICK	5	Cétone (19) / AcOH puis PhNHNH ₂ / AcOH, 70°C, 1 nuit puis H ₂ SO ₄ conc, 70°C, quelques heures	1,2 éq.
3	KIRSCH et coll.	-	Cétone (19) / EtOH abs. + HCl conc (100/1) puis PhNHNH ₂ T.A., plusieurs jours	2,2 éq.

⁵ Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Sausville, E.A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2909.

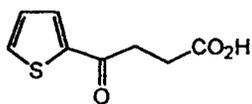
N° essai	Auteurs	N° référence	Réactifs – Conditions opératoires	Nbre équ. PhNHNH ₂
4	-	-	Cétone (19) / EtOH 95° puis PhNHNH ₂ , HCl / AcONa (1,1 équ.) T.A., 24 heures	1,1 équ.
5	-	-	PhNHNH ₂ / EtOH abs. puis cétone (19) T.A., 24 heures	1,2 équ.
6	-	-	Cétone (19) / EtOH abs. puis PhNHNH ₂ T.A., 24 heures	2,2 équ.

Tous les essais réalisés ici, que ce soit dans le but de synthétiser directement l'indole (essais 1 à 3) ou afin de préparer l'hydrazone intermédiaire (essais 4 à 6), ont toujours conduit à un produit brut propre en RMN ne correspondant ni à l'indole souhaité, ni à l'hydrazone, ni même à la cétone de départ (19).

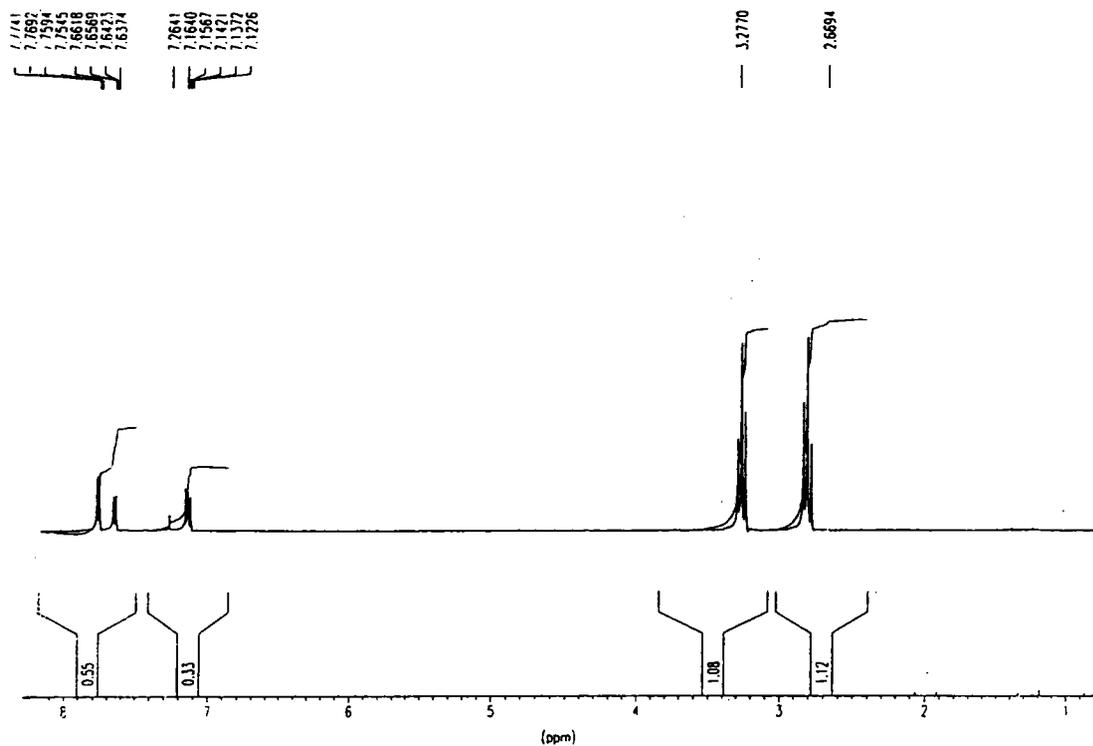
En effet, suite à l'essai 5 décrit précédemment, nous avons purifié ce composé par une chromatographie sur gel de silice, en utilisant le dichlorométhane comme éluant de colonne.

La RMN du proton de ce produit pur (spectre 6, page suivante ; CDCl₃ ; 250 MHz) indique alors la présence de deux triplets couplés entre eux à environ 2,80 et 3,10 ppm et correspondant à deux CH₂ situés l'un à côtés de l'autre. Les déplacements chimiques de ces atomes d'hydrogène sont différents de ceux de la cétone (19) de départ (spectre 5 ; CDCl₃ ; 250 MHz) et le produit obtenu est de toute façon différent de la cétone en CCM. D'autre part, les signaux situés dans la zone des protons aromatiques indiquent la présence de huit atomes d'hydrogène.

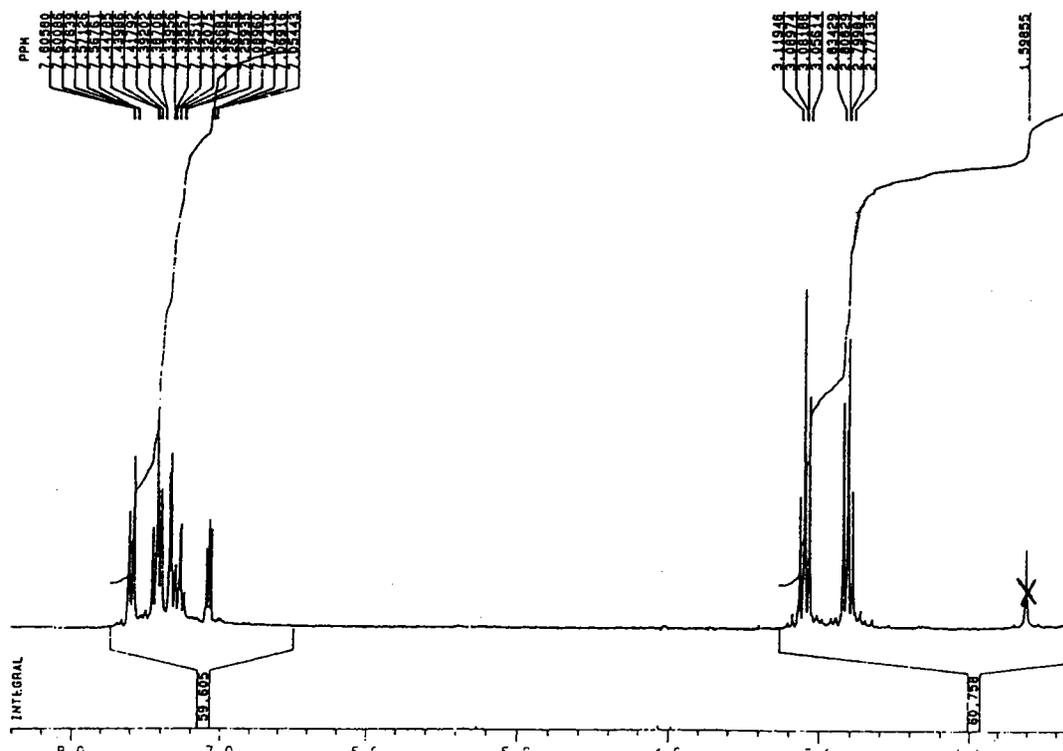
Nous avons donc dans un premier temps pensé qu'il pouvait s'agir de l'hydrazone intermédiaire, qui a bien deux CH₂ et huit protons aromatiques, tandis que le spectre de l'indole désiré n'aurait présenté qu'un seul CH₂ et sept atomes d'hydrogène aromatiques.



(19)



Spectre 5 : Acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique (19)



Spectre 6 : Composé de structure indéterminée

Cependant, les différents essais de cyclisation du composé obtenu aussi bien dans l'éthanol ou l'acide acétique en présence d'acide sulfurique, que dans du THF en présence d'acide chlorhydrique ou même dans l'acide sulfurique concentré pur ont toujours conduit à la récupération de ce produit pour le moment indéterminé.

La RMN du carbone 13 de ce composé montre la présence des deux CH₂ déjà identifiés en RMN ¹H, à 22,6 et 27,3 ppm, le CH₂ le plus déblindé étant très probablement situé à côté d'un carbonyle. Ceci est confirmé par un signal à 164,4 ppm qui correspond bien à un C=O, par ailleurs visible en infra-rouge.

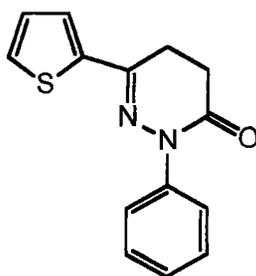
Le spectre obtenu indique également un pic à 147,3 ppm qui peut être attribué à une fonction C=N.

Enfin, les autres signaux présents correspondent à deux carbones quaternaires et à huit CH, qui sont ceux du thiophène et du phényle.

C'est en réalité une analyse du produit en spectrométrie de masse à haute résolution qui nous a permis d'identifier ce composé.

En effet, le spectre réalisé indique une masse de 256 correspondant au pic moléculaire de ce produit. Ceci équivaut à une perte de 18 par rapport à l'hydrazone normalement attendue ici, soit une molécule d'eau provenant d'une cyclisation entre l'acide et un NH.

Il nous est maintenant possible d'affirmer que la structure obtenue lors de tous ces essais est finalement la suivante :



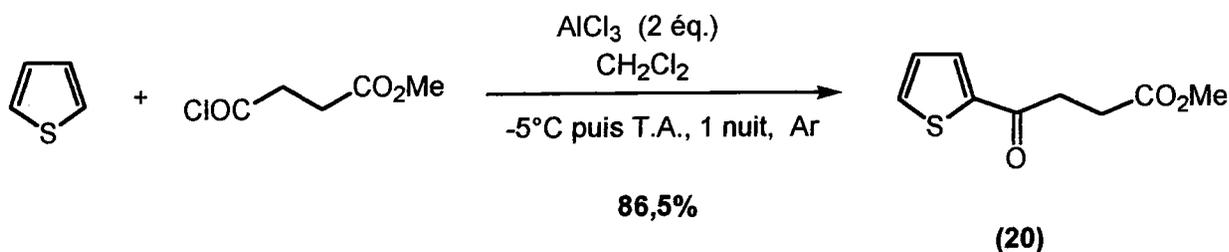
Nous avons alors envisagé les mêmes essais de synthèse indolique en protégeant cette fois la fonction acide terminal de la cétone (19), d'une part sous forme d'un ester et d'autre part sous forme d'une oxazoline.

5.2. Essais de synthèse indolique de FISCHER sur le 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrate de méthyle

5.2.1. Préparation du 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrate de méthyle

Le 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrate de méthyle (20) a été préparé selon un mode opératoire analogue à celui employé pour synthétiser l'acide (19).

Ainsi, nous avons réalisé de la même manière, l'acylation de FRIEDEL-CRAFTS entre le thiophène et le chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique cette fois (au lieu de l'anhydride succinique) dans du dichlorométhane en présence de chlorure d'aluminium (schéma 74).

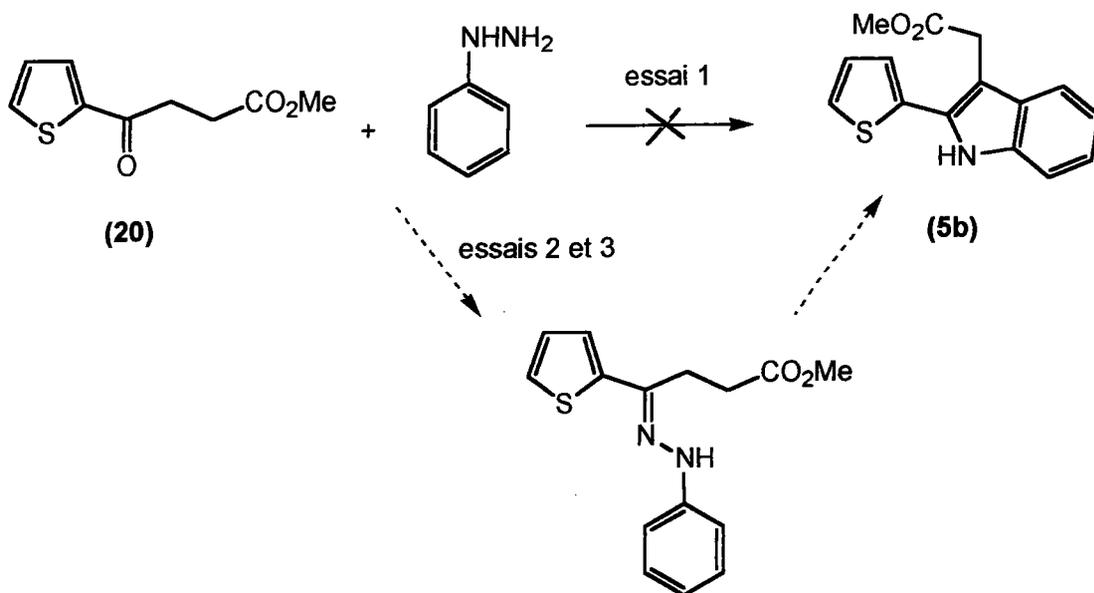


~Schéma 74~

Le 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrate de méthyle (20) a ainsi été préparé avec un rendement de 86,5%, sans aucune purification nécessaire.

5.2.2. Essais de synthèse indolique de FISCHER

Les quelques essais de synthèse indolique de FISCHER entre le 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrate de méthyle (**20**) et la phénylhydrazine réalisés pour le moment (schéma 75) sont rapportés dans le tableau ci-dessous (tableau 22).



~Schéma 75~

Tableau 22 : Conditions de synthèse indolique de FISCHER utilisées sur la cétone (**20**)

N° essai	Réactifs – Conditions opératoires	Nbre éq. PhNHNH ₂	Résultats observés
1	Cétone (20) / MeOH + HCl _{conc} (100/1) puis PhNHNH ₂ , HCl T.A., 2 jours	1,1 éq	Récupération de la cétone de départ (20)
2	Cétone (20) / MeOH puis PhNHNH ₂ T.A., plusieurs jours	1,1 éq	Récupération d'une majorité de cétone de départ (20) et obtention d'un produit non identifié

N° essai	Réactifs – Conditions opératoires	Nbre éq. PhNHNH ₂	Résultats observés
3	Cétone (20) / MeOH puis PhNHNH ₂ T.A., plusieurs jours	2,2 éq	Obtention du même produit non identifié que lors de l'essai 2

Le composé obtenu lors des essais 2 et 3 et isolé à l'essai 2 par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) ne semble pas être le produit cyclisé identifié lors des essais de synthèse indolique sur l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique. En effet, les deux CH₂ visibles ici en RMN du proton ont des déplacements chimiques d'environ 2,75 et 3,0 ppm et les protons aromatiques sont moins déblindés.

D'autre part, la présence d'un groupement méthyle déblindé à 3,70 ppm a renforcé l'idée qu'il pourrait s'agir cette fois de l'hydrazone intermédiaire attendue.

Cependant, un essai de cyclisation de ce composé dans du THF en présence d'acide chlorhydrique concentré conduit d'après la RMN ¹H à un mélange complexe d'au moins trois produits. On peut en effet distinguer trois paires différentes de CH₂, couplés entre eux, parmi lesquelles les signaux obtenus pour le composé cyclisé identifié au paragraphe 5.2, mais visiblement aucune trace de l'indole désiré.

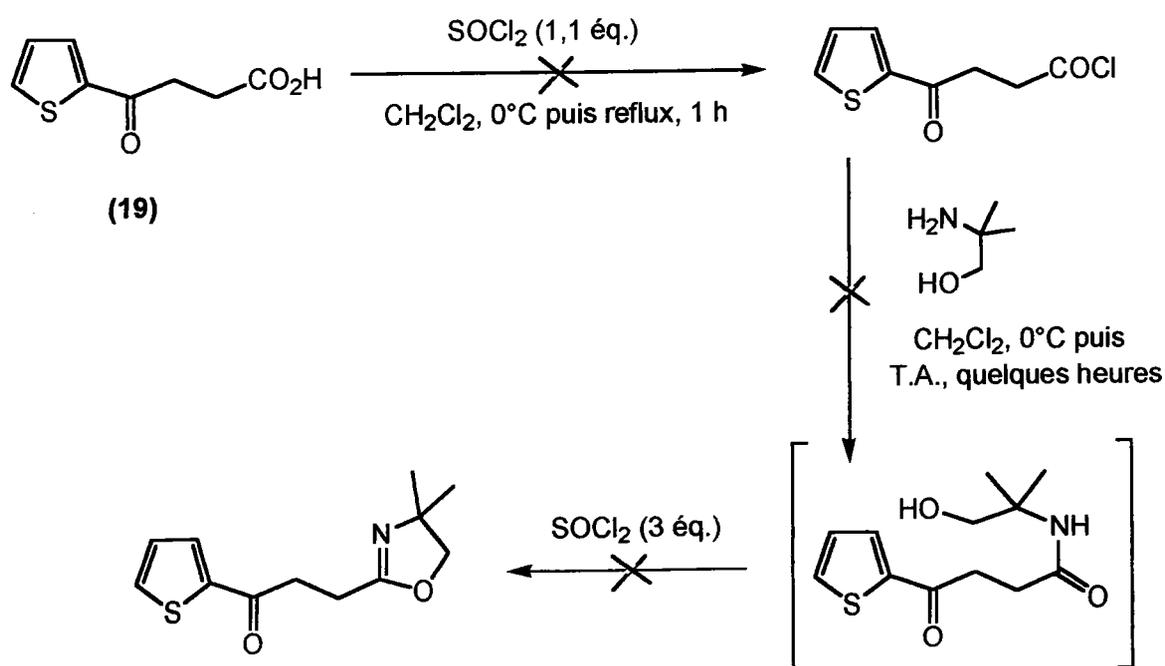
A ce stade, nous ne pouvons donc tirer aucune conclusion quant au produit obtenu lors des essais de synthèse indolique de FISCHER décrits dans le tableau 22. Des analyses complémentaires de ce composé, et plus particulièrement une analyse en spectrométrie de masse, nous permettront peut-être d'identifier sa structure.

5.3. Essais de protection de la fonction acide de l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique

Parallèlement aux essais menés avec l'ester (20), nous avons également cherché à protéger la fonction acide de l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique (19) par une oxazoline⁸⁰.

Pour cela, nous avons dans un premier temps préparé le chlorure de l'acide (19) par réaction avec du chlorure de thionyle (1,1 éq.) dans du dichlorométhane à 0°C. Après une heure de chauffage à reflux, le solvant et l'excès de SOCl₂ sont évaporés et le chlorure d'acyle brut théoriquement préparé ainsi est utilisé tel quel lors de la synthèse de l'oxazoline.

Le résidu obtenu est alors mis en réaction en présence de 2-amino-2-méthyl-propan-1-ol dans du dichlorométhane à 0°C. Après agitation à température ambiante pendant quelques heures, l'amide intermédiaire attendu est cyclisé par addition de chlorure de thionyle pour conduire théoriquement à l'oxazoline souhaitée (schéma 76).



~Schéma 76~

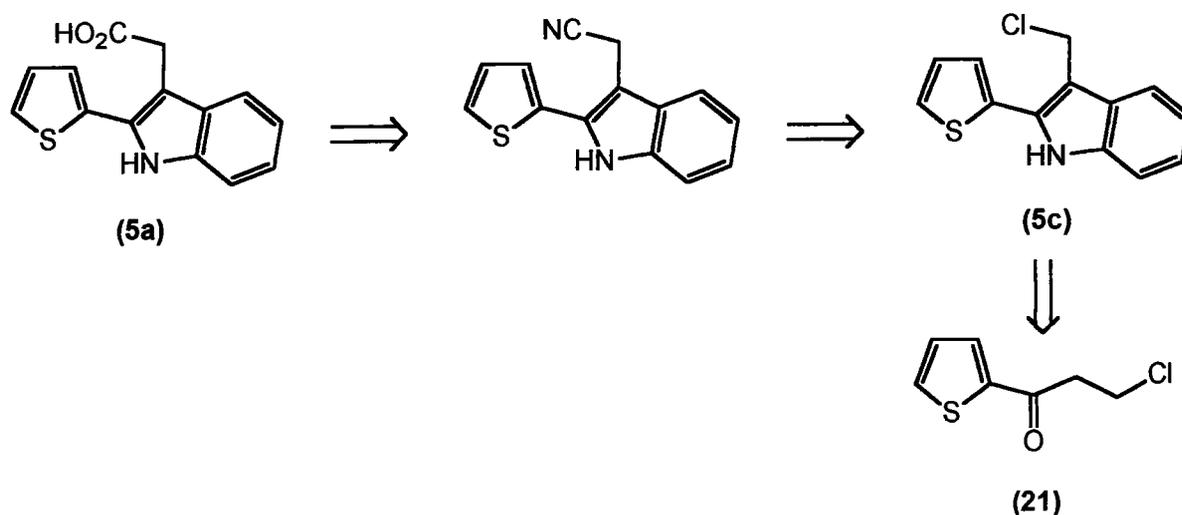
⁸⁰ Prim, D. *Thèse de 3^{ème} cycle*, Université de Metz 1994, 181.

Cependant, les deux essais réalisés jusque là ne nous ont pas encore permis d'accéder à l'oxazoline désirée.

Nous pensons que la réaction échoue dès la préparation du chlorure de l'acide 4-oxo-4-(2-thiényl) butyrique. En effet, nous avons réalisé un prélèvement du chlorure d'acyle théoriquement formé et nous avons pu constater qu'après hydrolyse en milieu acide et extraction à l'éther, la CCM et la RMN ^1H du résidu récupéré ne correspondaient pas à l'acide de départ (19).

5.4. Essais de synthèse indolique de FISCHER sur la 3-chloro-1-(2-thiényl) propan-1-one

Nous avons finalement envisagé de synthétiser le 3-chlorométhyl-2-(2-thiényl)-1*H*-indole (5c) afin d'accéder à l'acide (5a), l'atome de chlore ne devant a priori pas poser de problème lors de la synthèse indolique de FISCHER (schéma 77).

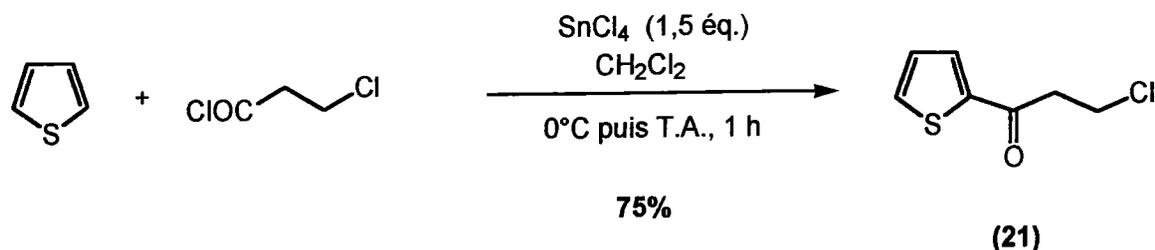


~Schéma 77~

5.4.1. Préparation de la 3-chloro-1-(2-thiényl) propan-1-one

La 3-chloro-1-(2-thiényl) propan-1-one (21) est également préparée ici par acylation de FRIEDEL-CRAFTS à partir du thiophène et du chlorure de 3-chloro propionyle dans du

dichlorométhane, en utilisant cette fois le tétrachlorure d'étain comme acide de Lewis. La réaction est menée à 0°C, puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une heure seulement (schéma 78).

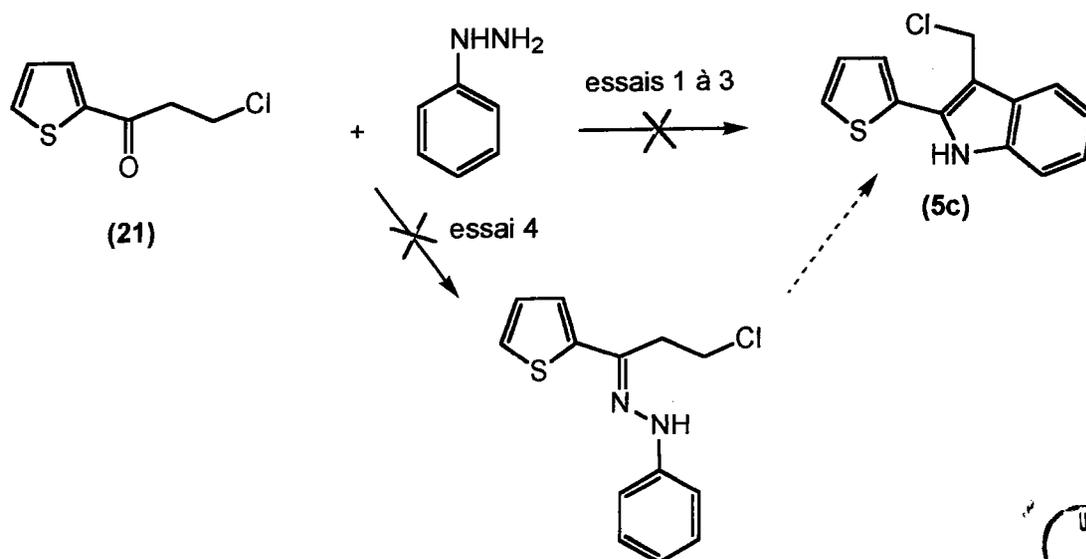


~Schéma 78~

La 3-chloro-1-(2-thiényl) propan-1-one (21) a ici été obtenue avec un rendement de 75%, sans aucune purification nécessaire.

5.4.2. Essais de synthèse indolique de FISCHER

Les essais de synthèse indolique de FISCHER entre la 3-chloro-1-(2-thiényl) propan-1-one (21) et la phénylhydrazine réalisés ici (schéma 79) sont présentés dans le tableau de la page suivante (tableau 23).



~Schéma 79~



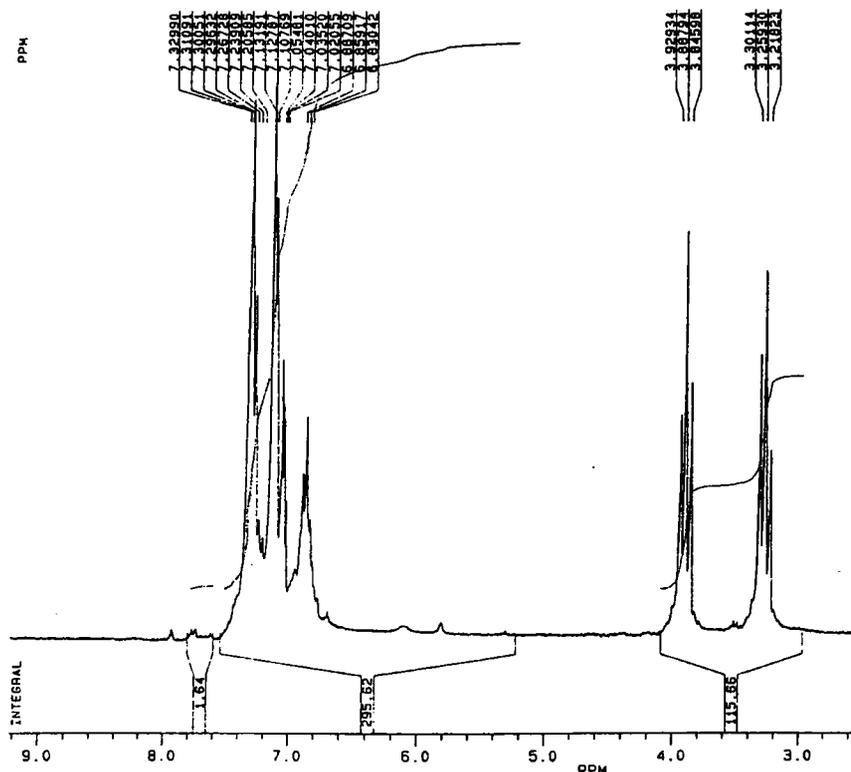
Tableau 23 : Conditions de synthèse indolique de FISCHER utilisées sur la cétone (21)

N° essai	Auteurs	N° référence	Réactifs – Conditions opératoires	Nbre éq. PhNHNH ₂
1	KIRSCH et coll.	-	PhNHNH ₂ , HCl / AcOH à 50°C puis cétone (21) / AcOH, reflux, 1 heure puis AcOH puis reflux, 3 heures	1,1 éq.
2	KUNICK	5	Cétone (21) / AcOH puis PhNHNH ₂ , HCl + AcONa / AcOH, 70°C, 2 heures puis H ₂ SO ₄ conc, 70°C, 1 heure	1,5 éq.
3	-	-	PhNHNH ₂ / AcOH puis cétone (21) / AcOH reflux., 2 heures	2,2 éq.
4	-	-	Cétone (21) / MeOH puis PhNHNH ₂ T.A., 2 jours	2,2 éq.

Quelque soit l'essai, le produit brut obtenu (plus ou moins pur selon les cas) s'est toujours avéré être le même composé, d'après les spectres de RMN du proton réalisés. Ils présentent tous deux triplets couplés entre eux à environ 3,3 et 3,9 ppm qui correspondent donc à deux CH₂, et plusieurs massifs entre 6,8 et 7,3 ppm, correspondant à des signaux de protons aromatiques (spectre 7 ; CDCl₃ ; 250 MHz).

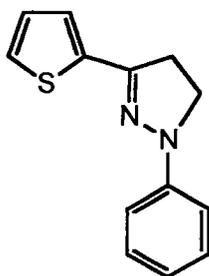
D'autre part, une analyse en spectrométrie de masse indique que le composé majoritaire (90%) présente le pic le plus intense à une masse de 228, d'autres fragments se situant à 123, 91 et 77.

⁵ Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Sausville, E.A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2909.



Spectre 7

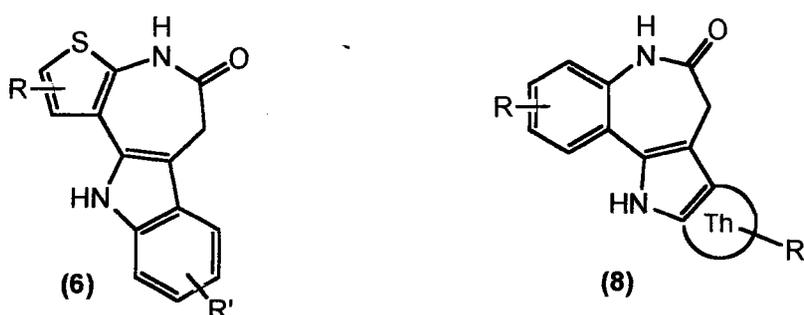
Ces résultats permettent alors d'avancer que le même problème de cyclisation s'est produit avec la 3-chloro-1-(2-thiényl) propan-1-one (21) qu'avec l'analogue acide (19), conduisant alors au produit cyclisé suivant :



Chapitre 6 :

Introduction à la synthèse d'autres analogues thiophéniques de paullones

Récemment, nous avons entrepris de préparer d'autres analogues thiophéniques des paullones du type (6) et (8), présentés au paragraphe 3.2. (schéma 80).



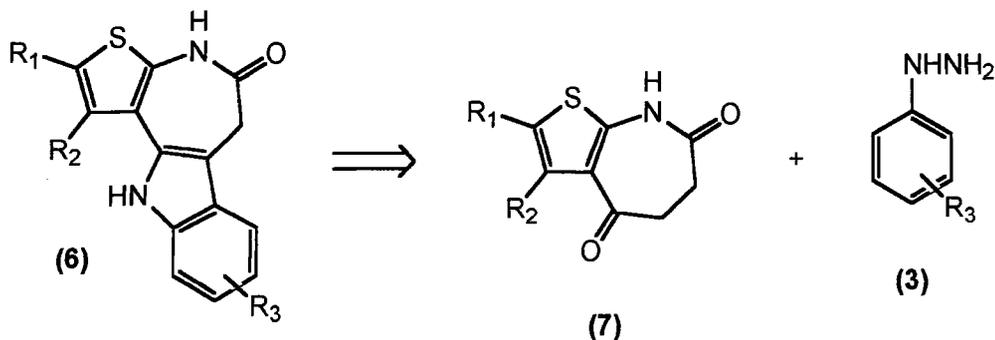
~Schéma 80~

SYNTHESE

6.1. Essais de synthèse de 4,9-dihydro-thiéno[2',3':3,2]azépine-[10,11-b]indol-10(11H)-ones

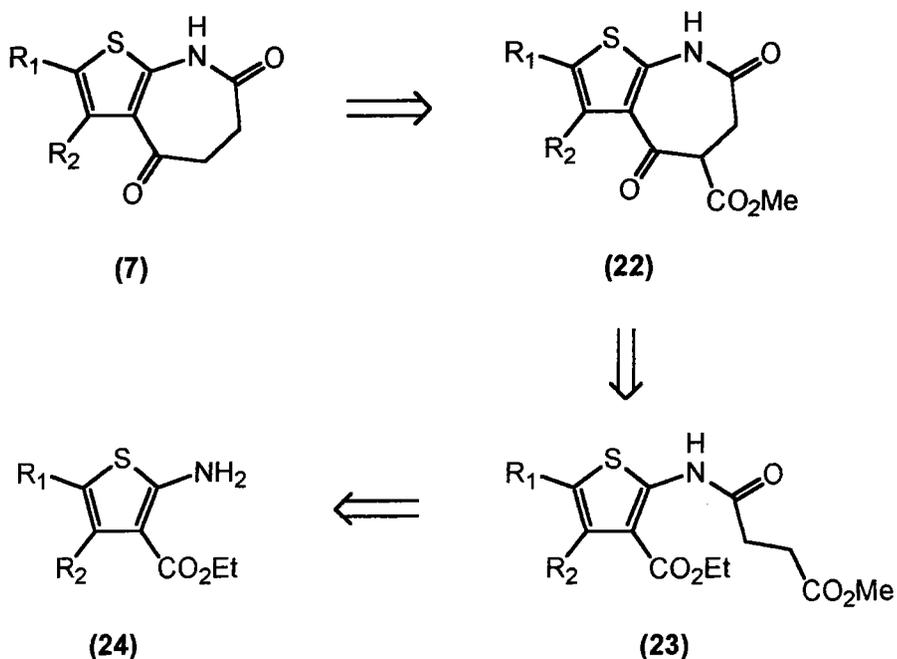
La méthode choisie dans le but de synthétiser les 4,9-dihydro-thiéno[2',3':3,2]azépine-[10,11-b]indol-10(11H)-ones (6) est celle consistant à construire l'indole en fin de synthèse.

Pour cela, nous avons besoin des thieno[2,3-*b*]azépine-4,7-diones (7), qu'il nous faut préparer, et des phénylhydrazines commerciales (3) (schéma 81).



~Schéma 81~

Les thienoazépine-diones (7) peuvent être préparées à partir des 2-aminothiophène-3-carboxylates de méthyle (24), via les amides (23) et les β-céto esters (22), par une méthode analogue à celle décrite au chapitre 4 (schéma 82).



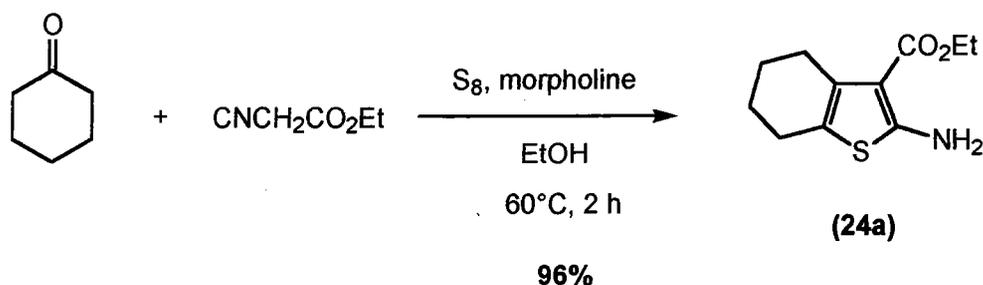
~Schéma 82~

6.1.1. Préparation des 2-aminothiophène-3-carboxylates d'éthyle

Nous avons utilisé ici la méthode classique de GEWALD⁸¹⁻⁸⁴ qui consiste à préparer des 2-aminothiophène-3-carboxylates d'alkyle par condensation entre un cyanoacétate d'alkyle et une cétone α -méthylée en présence de soufre et de morpholine dans de l'alcool.

Nous avons appliqué cette méthode à la synthèse des 2-aminothiophènes (**24a**) et (**24b**).

En effet, le 2-amino-4,5,6,7-tétrahydro-benzo[*b*]thiophène-3-carboxylate d'éthyle (**24a**) a été préparé par réaction du cyanoacétate d'éthyle sur la cyclohexanone, en présence de soufre et de morpholine dans de l'éthanol, à 60°C pendant 2 heures (schéma 83).



~Schéma 83~

Le milieu réactionnel est simplement décomposé sur de l'eau glacée. Le solide beige qui précipite est filtré et obtenu suffisamment pur en CCM et en RMN ¹H pour être utilisé tel quel, avec un rendement de 96%.

D'autre part, le 2-amino-5-méthoxy-4-méthyl-thiophène-3-carboxylate d'éthyle (**24b**) est quant à lui synthétisé dans les mêmes conditions avec de la méthoxyacétone à 60°C pendant environ 24 heures cette fois⁸⁵ (schéma 84).

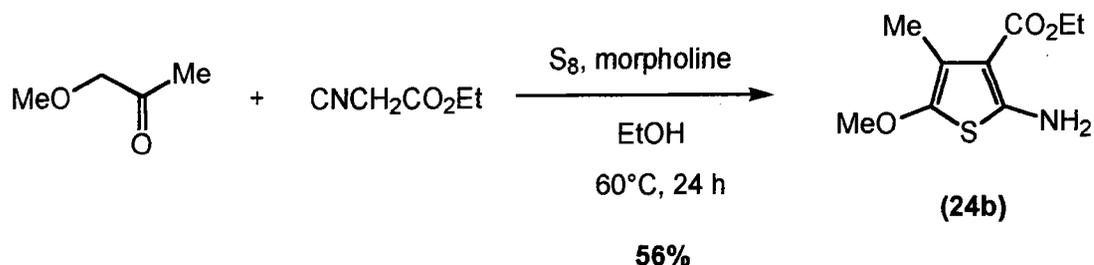
⁸¹ Gewald, K. *Z. Chem* **1961**, *1*, 349.

⁸² Gewald, K. *Z. Chem* **1962**, *2*, 305.

⁸³ Gewald, K.; Schinke, E.; Boettcher, H. *Ber.* **1966**, *99*, 94.

⁸⁴ Gewald, K.; Schinke, E. *Ber.* **1966**, *99*, 2712.

⁸⁵ Pinto, I. L.; Jarvest, R.L.; Serafinowska, H.T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1597.



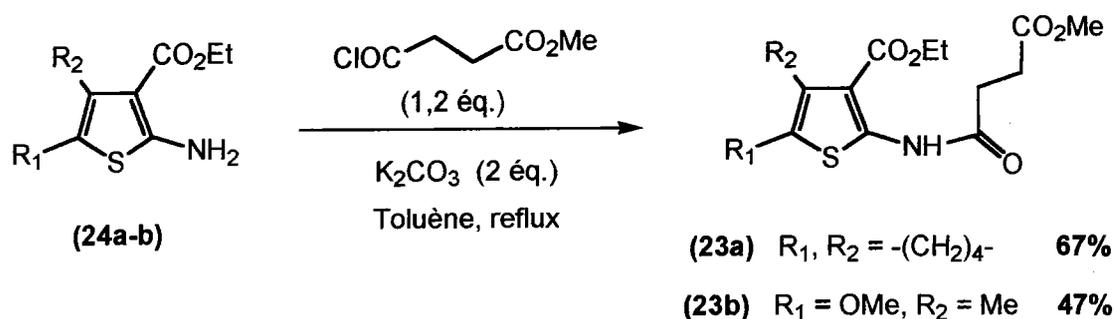
~Schéma 84~

L'aminothiophène **(24b)** décrit par Pinto et coll. a été récupéré ici après extraction du milieu réactionnel avec de l'éther. Le produit désiré a été purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant le chloroforme comme éluant et obtenu avec un rendement de 56%.

6.1.2. Préparation des 2-amidothiophène-3-carboxylates d'éthyle

La méthode appliquée ici est celle employée au chapitre 4 lors de la synthèse des 3-amidothiophène-2-carboxylates d'alkyle (**12**) et (**12'**).

De la même manière, les amides (**23a**) et (**23b**) ont été préparés par réaction du chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique sur les 2-aminothiophènes (**24a**) et (**24b**) dans du toluène en milieu basique (schéma 85).



~Schéma 85~

L'amide dérivant du 2-amino-4,5,6,7-tétrahydro-benzo[*b*]thiophène-3-carboxylate d'éthyle (**24a**) a été préparé après 4 heures de chauffage au reflux du toluène, purifié par recristallisation dans du cyclohexane et obtenu avec un rendement de 67%.

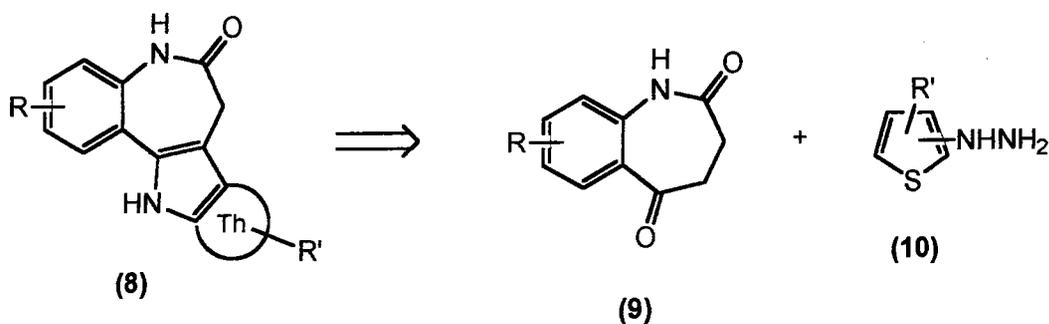
D'autre part, l'amide correspondant au 2-amino-5-méthoxy-4-méthyl-thiophène-3-carboxylate d'éthyle (**24b**) a quant à lui été synthétisé avec un rendement de 47%, après une nuit au reflux et recristallisation dans du toluène.

L'étape suivante consiste à cycliser l'amidothiophène diestérifié (**24**) par réaction de DIECKMANN afin de former le β -céto ester cyclique (**22**) correspondant.

Un essai de cyclisation sur l'amide (**23a**) a été réalisé pour le moment, dans les conditions utilisées au paragraphe 4.6.7. Il n'a cependant pas encore permis d'obtenir le composé souhaité (**22a**), le produit de départ étant récupéré après traitement de la réaction.

6.2. Essais de synthèse de thiéno-pyrrolo-benzazépinones

Le deuxième type de systèmes tétracycliques que nous avons entrepris de synthétiser sont les thiéno-pyrrolo-benzazépinones (**8**), également par formation de l'indole en fin de synthèse, d'où le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 86).



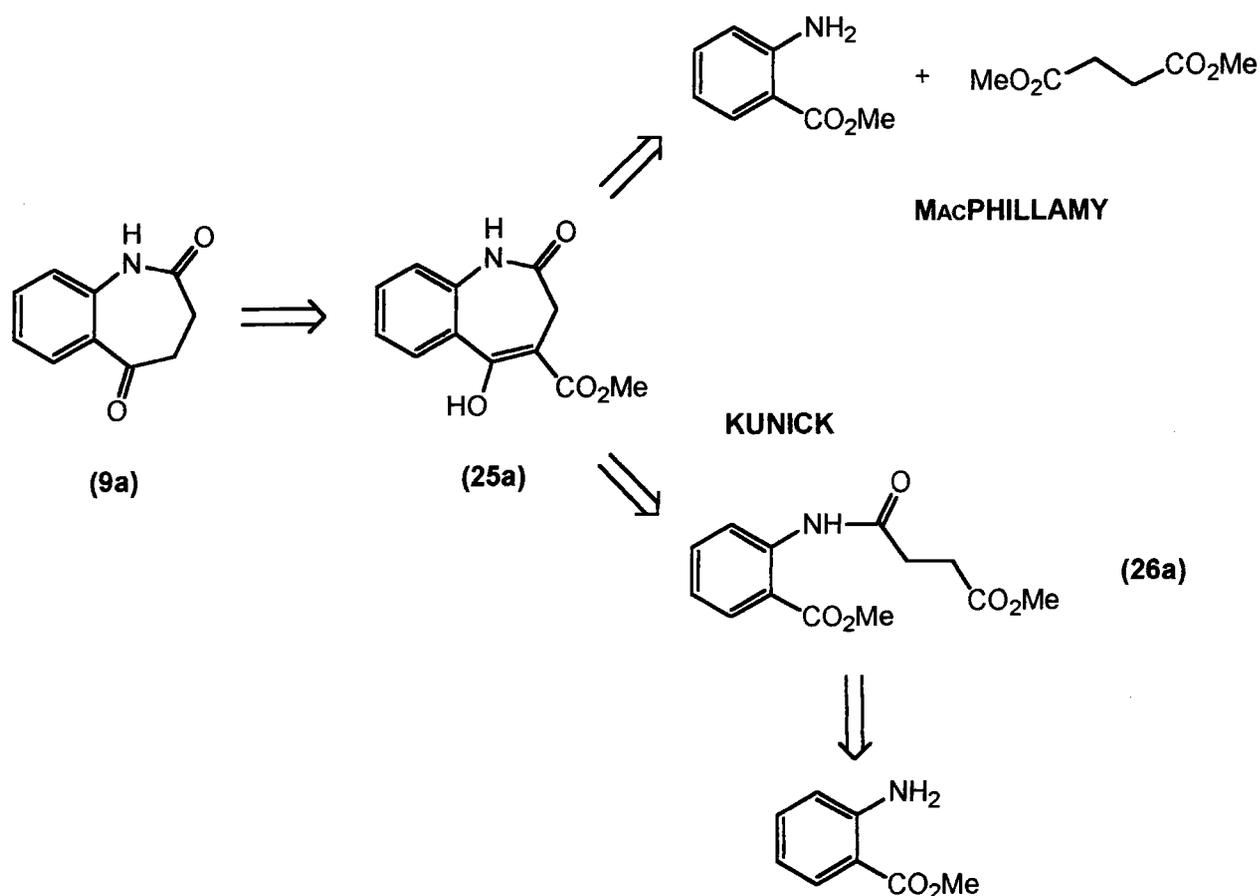
~Schéma 86~

6.2.1. Préparation de la 3,4-dihydro-1H-benzo[b]azépine-2,5-dione

La 3,4-dihydro-1H-benzo[b]azépine-2,5-dione (**9a**) est synthétisée par déalkoxy-carbonylation de l'ester cyclique (**25a**).

Deux méthodes de préparation de cette 5-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azépine-4-carboxylate de méthyle (**25a**), déjà évoquées dans les chapitres précédents, ont été testées ici.

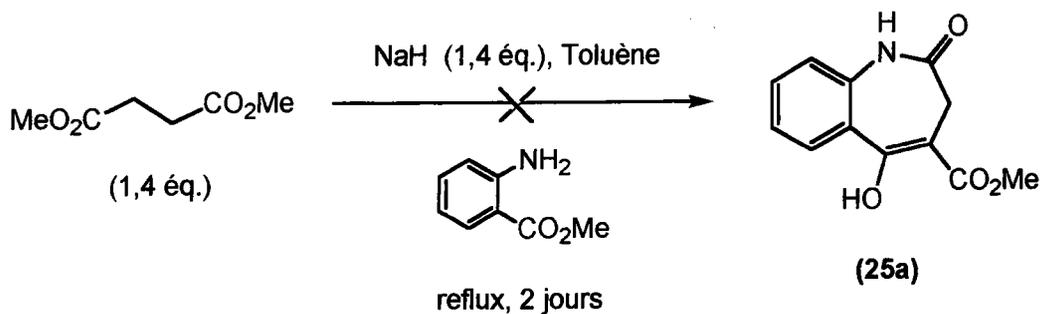
Il s'agit d'une part de la méthode de MACPHILLAMY et coll. qui utilise l'antranilate et le succinate de méthyle ; et d'autre part, de la méthode décrite par KUNICK et appliquée au chapitre 4, au départ du 2-(3-méthoxycarbonyl-propionylamino)benzoate de méthyle (**26a**) dérivant de l'antranilate de méthyle (schéma 87).



~Schéma 87~

6.2.1.1. Méthode de MacPHILLAMY

Cette méthode de synthèse de la 5-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo-[*b*]azépine-4-carboxylate de méthyle (**25a**)⁴ consiste à préparer dans un premier temps l'anion du succinate de méthyle à l'aide d'hydrure de sodium dans du toluène sous atmosphère inerte. L'anthranilate de méthyle est ensuite ajouté au milieu réactionnel qui est alors chauffé au reflux du toluène pendant deux jours (schéma 88).



~Schéma 88~

L'évolution de la réaction est suivie sur cette période par CCM. Celle-ci indique la présence d'un produit ayant le même *R_f* que l'anthranilate de départ. Toutefois, il ne semble pas s'oxyder de la même manière en présence de permanganate de potassium. Le spectre de RMN du proton réalisé après traitement de la réaction indique cependant ici la récupération des produits de départ et aucune formation de la 5-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo-[*b*]azépine-4-carboxylate de méthyle souhaitée.

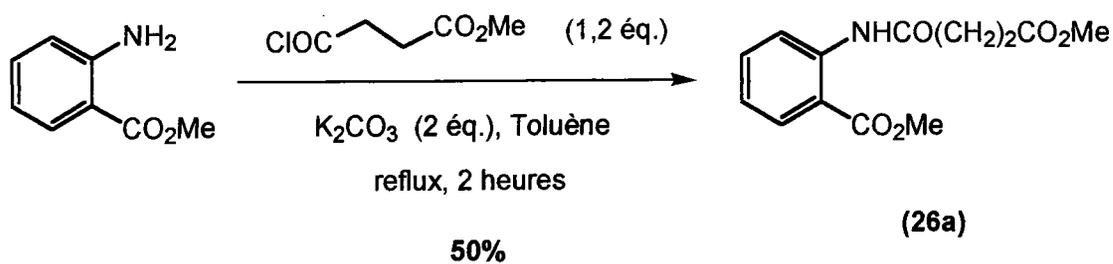
Nous n'avons pas réalisé davantage d'essais avec cette méthode de synthèse et nous avons alors utilisé les conditions de KUNICK.

6.2.1.2. Méthode de KUNICK

De la même manière que nous l'avons présenté au paragraphe 4.5.2., nous avons tout d'abord synthétisé le 2-(3-méthoxycarbonyl-propionylamino)benzoate de méthyle (**26a**) par

⁴ MacPhillamy, H.B.; Dziemian, R.L.; Lucas, R.A.; Kuehne, M.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2172.

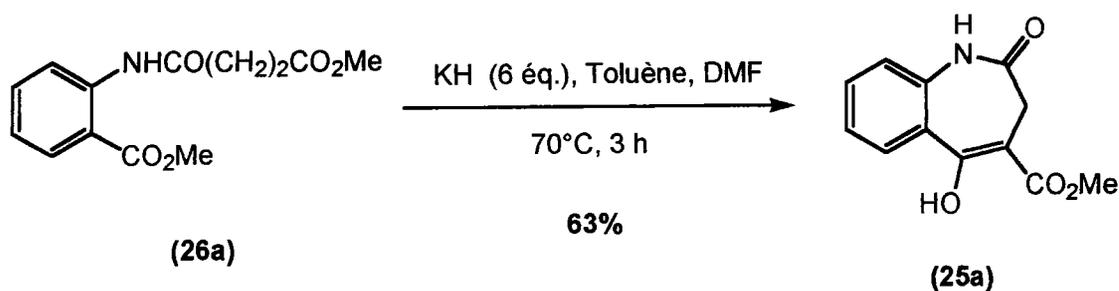
réaction entre l'antranilate de méthyle et le chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique, en milieu basique dans du toluène³ (schéma 89).



~Schéma 89~

L'amide souhaité (26a) a été obtenu après deux heures de chauffage au reflux du toluène et recristallisation dans du cyclohexane avec un rendement de 50%.

La 5-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo-[b]azépine-4-carboxylate de méthyle (25a) est alors préparée selon les conditions opératoires présentées au paragraphe 4.6.5.2., par réaction de DIECKMANN sur l'amide (26a), en présence d'hydrure de potassium dans du toluène et du DMF (schéma 90).

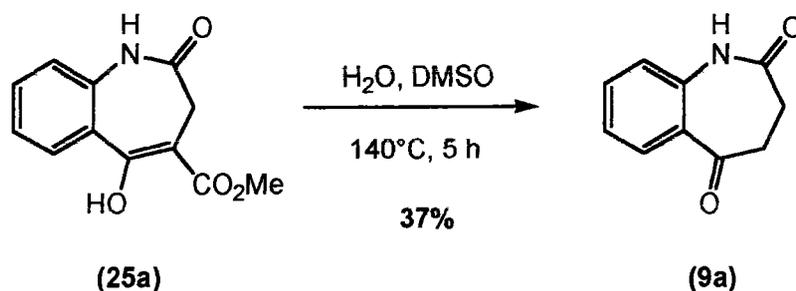


~Schéma 90~

L'énol cyclique (25a) désiré a été obtenu après trois heures de chauffage à 70°C avec un rendement de 63%.

³ Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1991, 324, 579.

La dernière étape permettant d'accéder à l'azépine-2,5-dione (**9a**) a consisté à hydrolyser la fonction ester du composé (**25a**) et à décarboxyler le β -céto acide résultant comme vu précédemment au paragraphe 4.7., par chauffage dans du DMSO en présence d'eau (schéma 91).



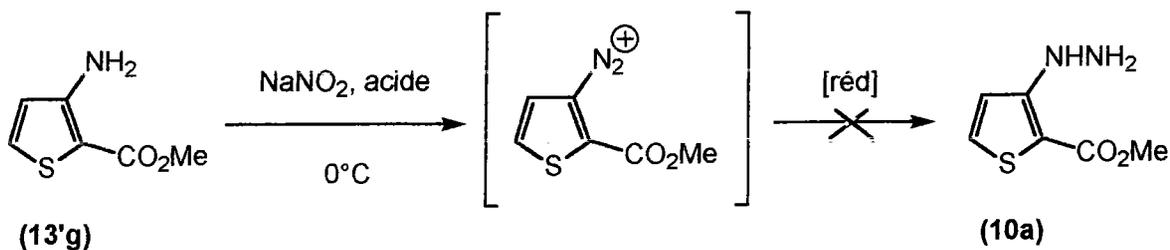
~Schéma 91~

La 3,4-dihydro-1H-benzo[b]azépine-2,5-dione (**9a**) souhaitée a été préparée après cinq heures de chauffage à 140°C avec un rendement de 37%.

6.2.2. Essais de synthèse d'hydrazinothiophènes

Nous n'avons réalisé que quelques essais jusque là afin d'essayer de préparer les hydrazinothiophènes (**10**).

Nous avons travaillé avec le 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle (**13'g**), préparé comme indiqué au paragraphe 4.4. Nous avons cherché à préparer le sel de diazonium correspondant et à réduire ce dernier (schéma 92). Les conditions opératoires utilisées lors des essais réalisés sont présentées dans le tableau de la page suivante (tableau 24).



~Schéma 92~

Tableau 24 : Conditions de synthèse des hydrazinothiophènes (10) utilisées

Auteurs	N° référence	Réactifs – Conditions opératoires
TRAVEN et coll.	86	NaNO ₂ / HCl _{conc} puis SnCl ₂ , 2H ₂ O / HCl _{conc}
HENTSCHEL et GEWALD	87	NaNO ₂ / HCl _{conc} / AcOH puis Na ₂ S ₂ O ₄ / H ₂ O
CAGNIANT et coll.	43	NaNO ₂ / H ₂ SO ₄ puis SnCl ₂ , 2H ₂ O

Ces quelques essais n'ont pas encore permis d'obtenir l'hydrazinothiophène souhaité (10a), le 3-aminothiophène (13'g) de départ étant très majoritairement récupéré après réaction.

⁸⁶ Traven, V.F.; Saharuk, I.I.; Kravtchenko, D.V.; Makarov, I.G. *Heterocyclic Commun.* **1999**, *5*, 379.

⁸⁷ Hentschel, Von M.; Gewalt, K. *J. Prakt. Chem.* **1974**, *316*, 878.

⁴³ Kirsch, G.; Cagniant, D.; Cagniant, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 443.

Chapitre 7 :

Conclusions générales et perspectives

Les premières molécules que nous avons ciblées lors de cette étude sont donc les 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (**1**). Pour réaliser leur synthèse, plusieurs stratégies étaient alors possibles. Nous avons retenu ici celles donnant lieu à la formation de l'indole ou de l'azépinone en fin de synthèse.

La partie la plus importante de notre travail a consisté à préparer ces analogues par synthèse indolique de FISCHER, comme cela avait déjà été fait pour les paullones elles-mêmes. Les 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (**1**) ont ainsi été obtenues en sept ou huit étapes, en utilisant les thiéno[*b*]azépinédiones adéquates (**2**) comme précurseurs, qu'il nous a alors fallu synthétiser.

Lors de la préparation des thiéno[*b*]azépinédiones (**2**) :

- nous avons obtenu les dérivés β -chloroformylés (**15**) de manière classique, avec de très bons rendements, sans purification nécessaire ;

- nous avons cherché à préparer les β -chloroacrylonitriles (**14**) correspondants, directement à partir des β -chloroacroléines (**15**). Cependant, cela n'a pas toujours été possible. Dans ces cas, l'oxime intermédiaire (**18**) seul a été isolé - il nous a alors fallu le déshydrater par chauffage dans de l'anhydride acétique – ou bien les nitriles ont été obtenus en mélange avec l'oxime (**18**) correspondant ;

- les 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle (**13**) et (**13'**) substitués en position 5 ou en positions 4 et 5 ont ensuite été synthétisés par deux méthodes à partir des β -chloroacrylonitriles (**14**). La première utilise le sulfure de sodium et un bromoacétate d'alkyle dans du DMF en présence d'un alcoolate. Les thiophènes sont obtenus ici avec des rendements de l'ordre de 40 à 50%. Cependant, un mode opératoire un peu moins contraignant utilisant un thioglycolate d'alkyle et le carbonate de potassium dans du THF et de l'alcool sur les β -chloroacrylonitriles (**14**), fournit les mêmes thiophènes (**13**) et (**13'**) avec des rendements allant de 33% à un rendement quasi quantitatif ;

- les amides (**12**) et (**12'**) correspondants à ces 3-aminothiophènes ont été préparés classiquement par réaction entre la fonction aminée et un chlorure d'acyle, et obtenus avec de bons rendements ;

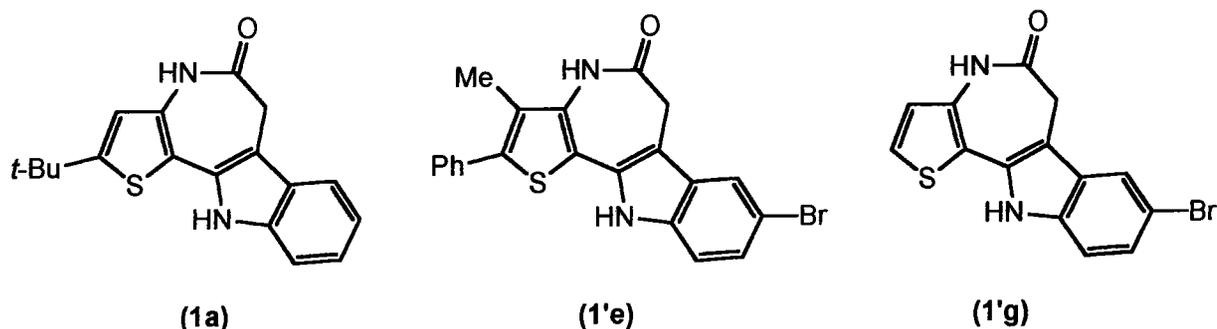
- nous avons ensuite recherché la base adéquate permettant de cycliser ces amidothiophènes diestérifiés (**12**) et (**12'**) lors d'une condensation de DIECKMANN. Il s'est avéré que l'emploi de l'hydrure de sodium ici a conduit à l'hydrolyse d'une des fonction esters du diester de départ. C'est finalement l'hydrure de potassium qui nous a permis de préparer les β -céto esters (**11**). Ceux-ci sont obtenus en équilibre avec la forme énolique (**11'**) correspondante, équilibre qui évolue vers cette dernière au cours du temps. Il est possible de déterminer par RMN du proton la proportion de chaque forme à un moment bien précis grâce à des signaux caractéristiques et spécifiques de chacune d'elle. Par ailleurs, il n'a jamais été observé de tautomérie au niveau de la fonction lactame. Enfin, un phénomène de transestérification a pu être rencontré lors de la cyclisation de diesters n'ayant pas les mêmes radicaux alkyles en bout de chaîne. Cependant, ceci n'est pas un problème et ne gêne en rien l'étape suivante qui consiste justement à hydrolyser cette fonction ester restante sur l'azépine ;

- en effet, cette fonction ester est alors hydrolysée dans du DMSO et de l'eau, les conditions classiques d'hydrolyse des esters ne pouvant pas être utilisées ici du fait de la présence du lactame, sensible à ces conditions.

Après un certain nombre d'essais, nous avons ensuite pu déterminer les meilleures conditions opératoires de la synthèse indolique de FISCHER permettant d'accéder aux 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (**1**). Elles consistent à faire réagir la phénylhydrazine sous sa forme libre sur les thiéno[*b*]azépinédiones (**2**) dans de l'acide acétique. L'hydrazone formée *in situ* est alors directement cyclisée sans être isolée, grâce à de l'acide sulfurique concentré.

C'est ainsi que nous avons préparé, pour le moment, six thiénoazépino-indol-5-ones (**1**) en sept ou huit étapes. Les rendements obtenus lors de cette dernière étape sont très moyens lorsque la phénylhydrazine n'est pas substituée et faibles lorsqu'elle porte un atome de brome en position *para* par rapport à la fonction hydrazine. Cependant, nous disposons d'une quantité de produit suffisante pour pouvoir l'analyser et réaliser des tests biologiques.

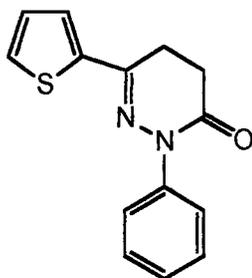
En effet, trois thiénoazépino-indol-5-ones (**1**) sont actuellement testées au laboratoire. Il s'agit des tétracycles (**1a**), (**1'e**) et (**1'g**) :



Nous prévoyons de préparer d'autres tétracycles, à partir de la thiéno[*b*]azépinédione (**2c**) notamment (substituée en position 5 sur le cycle thiophénique par un groupement *para*-chlorophényle) et en utilisant également d'autres phénylhydrazines substituées.

Nous avons ensuite cherché à synthétiser ces 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (**1**) par une méthode alternative et originale, en construisant cette fois l'azépinone en fin de synthèse.

Pour cela, nous avons envisagé de partir de l'acide 4-oxo-4-(2-thiényle) butyrique (**19**). Cependant, les différents essais de synthèse indolique de FISCHER réalisés sur ce composé n'ont pas permis d'obtenir l'indole souhaité, ni même l'hydrazone intermédiaire. Nous avons toujours isolé le même produit qui a été identifié comme étant le suivant :



Nous avons alors pensé remplacer la fonction acide qui posait problème par un ester ou un atome de chlore. A nouveau, nous n'avons pas obtenu l'indole ni l'hydrazone souhaités, mais dans le cas de la 3-chloro-1-(2-thiényle) propan-1-one (**21**), un produit de cyclisation analogue à celui formé avec l'acide (**19**).

Cependant, nous poursuivons nos recherches dans cette voie de synthèse prometteuse, qui permettrait alors d'obtenir les 6,11-dihydro-thiéno[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-ones (**1**) en seulement quatre étapes.

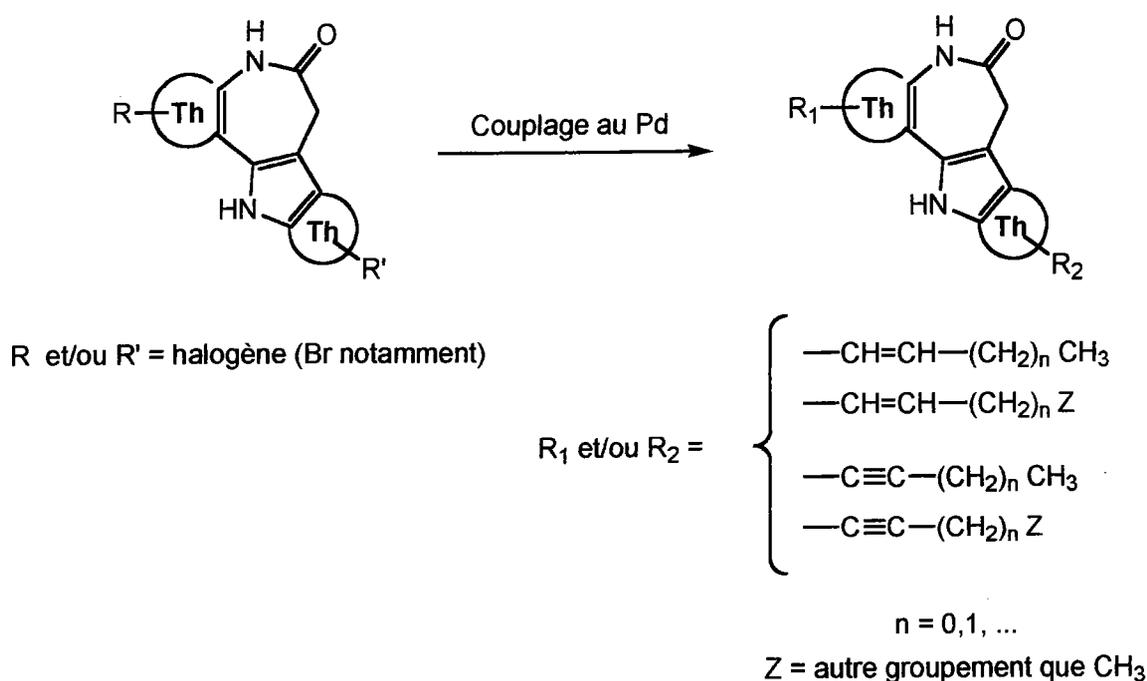
Enfin, récemment, nous avons commencé la synthèse d'autres analogues thiophéniques des paullones.

Les premiers sont toujours préparés à partir de thiénoazépinédiones, elles-mêmes obtenues au départ de 2-aminothiophène-3-carboxylates d'alkyle cette fois. Ces derniers sont synthétisés par réaction de GEWALD et les amides correspondants ont été préparés. Il nous faut maintenant mettre au point les conditions de condensation de DIECKMANN sur ces composés.

D'autre part, nous avons également entrepris de préparer des analogues par synthèse indolique de FISCHER utilisant la 3,4-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azépino-2,5-dione (**9a**) dans un premier temps, et des hydrazinothiophènes (**10**). La recherche des conditions opératoires permettant d'obtenir ces derniers est en cours.

Lorsque cette synthèse aura été mise au point, nous pourrons alors préparer des analogues de paullones complètement thiophéniques, par synthèse indolique de FISCHER entre les thiéno[*b*]azépinediones (**2**) et ces hydrazinothiophènes (**10**).

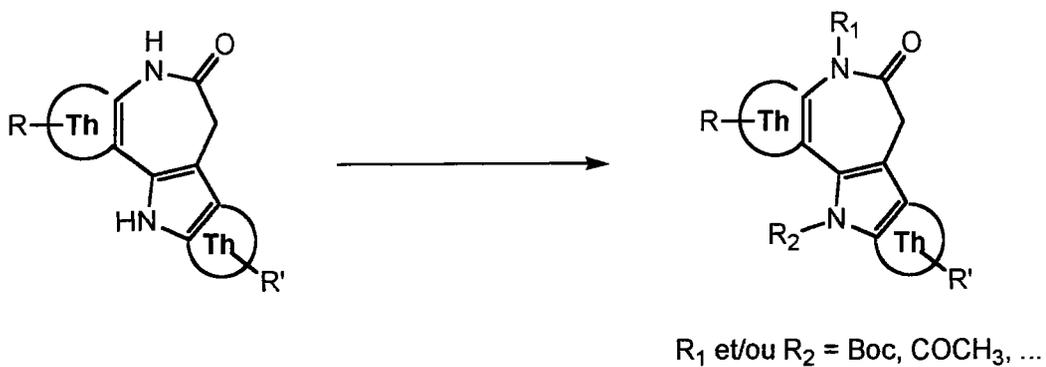
De nouvelles fonctionnalisations pourront également être réalisées sur les tétracycles obtenus portant un halogène sur les cycles thiophéniques. Il s'agirait de réactions de couplage catalysées par du palladium, entre ce tétracycle et des chaînes alkylées insaturées (schéma 93).



~Schéma 93~

Il serait alors par exemple possible d'introduire un groupement cyanoéthyl (n = 0 et Z = CN), sur les cycles thiophéniques, à partir de l'éthylénique ou de l'acétylénique correspondant. Nous avons déjà présenté cette fonctionnalisation au chapitre 2 qui a conduit à une augmentation de l'inhibition CDK1/cycline B et de l'activité antiproliférative.

D'autre part, il est toujours envisageable de substituer les atomes d'azote du lactame et/ou du cycle pyrroloïque par un groupement Boc ou acétyl par exemple (schéma 94).



~Schéma 94~

Les résultats encourageants obtenus jusqu'ici, et les différentes perspectives présentées montrent le potentiel qui existe pour cette chimie et les nombreuses possibilités d'accéder à des agents antitumoraux inhibiteurs des CDK. Notre contribution apporte un bon départ pour la recherche dans ce domaine.

Chapitre 8 :

Partie expérimentale

Généralités

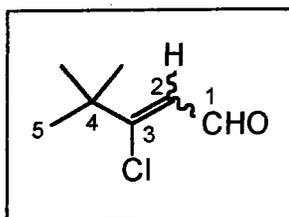
- Les points de fusion (p.F.) ont été déterminés sur un binoculaire Stuart SMP3 et ne sont pas corrigés.
- Les points d'ébullition (Eb) non corrigés sont donnés dans le cas d'une distillation sous vide par rapport à une pression, exprimée en mbars et indiquée en indice.
- Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été réalisés sur un spectromètre Bruker AC 250 (250 MHz) dans du CDCl_3 ou du $\text{DMSO}-d_6$. La technique DEPT 135 a été utilisée en RMN ^{13}C . Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) ; les constantes de couplage sont notées J et sont exprimées en Hz. Nous rappelons que les abréviations suivantes sont utilisées : **s** : singulet ; **sl** : singulet large ; **d** : doublet ; **t** : triplet ; **q** : quadruplet ; **m** : multiplet ; **Ar** : proton ou carbone aromatique.
- Les spectres de masse ont été obtenus sur un spectromètre Hewlett-Packard 5971 A en impact électronique (70 eV) après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire.
- Les spectres infra-rouge ont été réalisés sur un spectromètre Mattson 3000 FTIR.
- Les analyses élémentaires ont été réalisées sur un appareil Carlo Erba 1106.

8.1. Synthèse des β -chloroacroléines (15)

Mode opératoire général :

Additionner goutte à goutte, à 0°C, 23 ml (0,3 mol ; 1,5 éq.) de DMF à 27,6 ml (0,3 mol ; 1,5 éq.) d'oxychlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est ensuite agité 30 minutes à 0°C puis ajouter goutte à goutte 0,2 mol (1 éq.) de cétone (16) dans 100 ml de DMF. La solution est alors chauffée pendant 5 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est décomposé dans 200 ml d'eau glacée. Le pH est ensuite ramené à 4 par ajout d'acétate de sodium. Si un précipité apparaît, il est filtré puis séché. Si aucun précipité n'apparaît, le mélange réactionnel est extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1%, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées.

↪ 3-Chloro-4,4-diméthyl-pent-2-éanal (15a) :



Rendement : 61%.

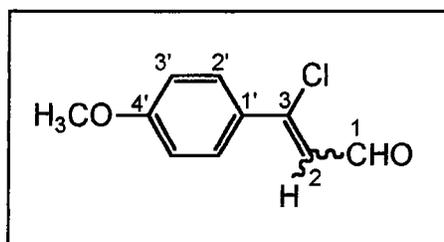
Aspect : huile orange.

Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

➤ **RMN ^1H** (CDCl_3) : 1,23 (s, 9H, 3 CH_3), 6,11 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, H_2), 10,02 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, CHO).

➤ **RMN ^{13}C** (CDCl_3) : 27,6 (3 CH_3), 39,5 (C_4), 116,7 (C_2), 164,5 (C_3), 191,0 (CHO).

↪ 3-Chloro-3-(4'-méthoxyphényl)-propéanal (15b) :



Rendement : 72%.

Aspect : solide orange.

p.F. = 50-52°C.

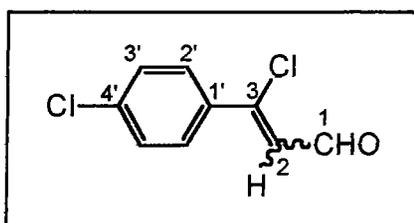
Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 3,88 (s, 3H, OCH₃), 6,62 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, H₂), 6,96 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 2H phényl), 7,74 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 2H phényl), 10,19 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, CHO).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 55,5 (OCH₃), 114,2 (2CH phényl), 122,5 (C₂), 127,6 (C₁), 129,0 (2CH phényl), 152,1 (C₃), 162,7 (C₄), 191,5 (CHO).

➤ **GC/MS** : *m/z* 196 (61%, M⁺), 195 (79%, M-1⁺), 181 (12%, M-CH₃⁺), 165 (84%, M-OCH₃⁺), 161 (55,5%, M-Cl⁺), 133 (100%, M-Cl-CHO+1⁺), 132 (44%, M-Cl-CHO⁺), 89 (79%, M-PhOCH₃⁺), 63 (66,5%, M-133⁺).

↪ **3-Chloro-3-(4'-chlorophényl)-propenal (15c)** :



Rendement : 68%.

Aspect : solide jaune.

p.F. = 94-95°C.

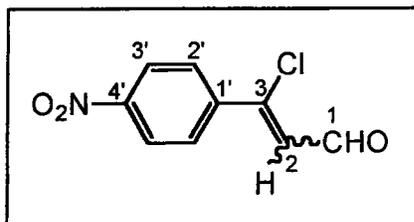
Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 6,62 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz, H₂), 7,39 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, 2H phényl), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, 2H phényl), 10,17 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz, CHO).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 124,3 (C₂), 128,1 (2CH phényl), 128,8 (2CH phényl), 133,6 (C), 137,8 (C), 150,2 (C), 190,6 (CHO).

➤ **GC/MS** : *m/z* 201 (13%, M⁺), 200 (16%, M-1⁺), 165 (100%, M-Cl⁺), 136 (38%, M-Cl-CHO⁺).

↪ **3-Chloro-3-(4'-nitrophényl)-propéнал (15d) :**



Rendement : 93%.

Aspect : solide orange.

p.F. = 74-75°C.

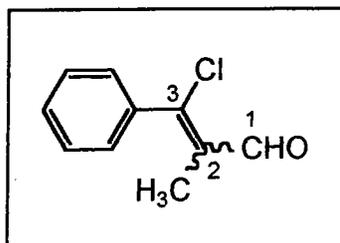
Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 6,74 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, H₂), 7,93 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 2H phényl), 8,32 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 2H phényl), 10,25 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, CHO).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 124,5 (2CH phényl), 127,4 (C₂), 129,2 (2CH phényl), 141,3 (C), 148,6 (C), 149,6 (C), 192,1 (CHO).

➤ **GC/MS** : *m/z* 210 (6%, M-1⁺), 176 (2%, M-Cl⁺), 164 (61%, M-NO₂-1⁺), 129 (30%, M-NO₂-Cl-1⁺), 89 (43%, M-PhNO₂⁺), 75 (100%, NO₂+CHO⁺), 46 (24%, NO₂⁺).

↪ **3-Chloro-2-méthyl-3-phényl-propéнал (15e) :**



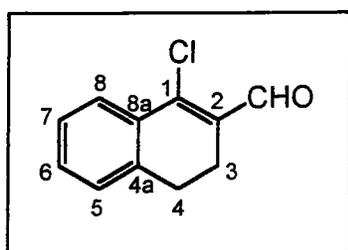
Rendement : 99%.

Aspect : huile orange.

Composé obtenu sous la forme de deux isomères dans les proportions 83/17.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : *Isomère majoritaire* : 2,08 (s, 3H, CH₃), 7,39-7,45 (m, 5H, 5H phényl), 9,47 (s, 1H, CHO) ; *Isomère minoritaire* : 1,84 (s, 3H, CH₃), 7,39-7,45 (m, 5H, 5H phényl), 10,40 (s, 1H, CHO).

↪ **1-Chloro-3,4-dihydro-naphtalène-2-carbaldéhyde (15f)**:



Rendement : 88%.

Aspect : solide orange.

p.F. = 36-37°C.

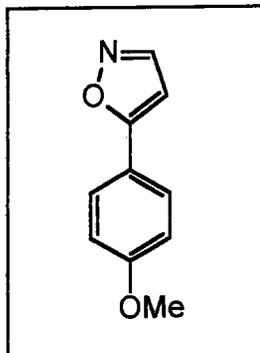
➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,61-2,68 (m, 2H, CH₂), 2,82-2,89 (m, 2H, CH₂), 7,21-7,24 (m, 1H, H ar), 7,34-7,39 (m, 2H, H ar), 7,85-7,89 (m, 1H, H ar), 10,40 (s, 1H, CHO).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 21,6 (CH₂), 27,0 (CH₂), 126,3 (CH), 127,1 (CH), 127,7 (CH), 131,4 (CH), 132,0 (C), 132,1 (C), 139,0 (C), 145,9 (C), 190,7 (CHO).

➤ **GC/MS** : *m/z* 192 (45%, M⁺), 191 (11,5%, M-1⁺), 163 (21%, M-CHO⁺), 157 (20%, M-Cl⁺), 128 (100%, M-Cl-CHO⁺).

8.2. Traitement des β -chloroacroléines (15) avec le chlorhydrate d'hydroxylamine

8.2.1. Synthèse du 5-(4-méthoxyphényl)-isoxazole (17b)



495 mg (2,5 mmol ; 1 éq.) de 3-chloro-3-(4'-méthoxyphényl)-propéanal (**15b**), 228 mg (3,3 mmol ; 1,3 éq.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 3 mL d'acide formique 98% sont chauffés à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est décomposé dans 10 mL d'eau glacée puis extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées.

Rendement : 35%.

Aspect : solide brun.

Produit purifié par recristallisation dans de l'éthanol + eau.

p.F. = 52-54°C.

➤ **RMN ^1H** (CDCl_3) : 3,86 (s, 3H, CH_3), 6,40 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, H isoxazole), 6,98 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, 2H phényl), 7,73 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, 2H phényl), 8,25 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, H isoxazole).

➤ **RMN ^{13}C** (CDCl_3) : 55,3 (CH_3), 97,2 (CH isoxazole), 114,4 (2CH phényl), 120,1 (C), 127,4 (2CH phényl), 150,7 (CH isoxazole), 158,6 (C), 161,1 (C).

8.2.2. Synthèse des oximes (18) et des β -chloroacrylonitriles (14)

Mode opératoire général A :

Ajouter 0,2 mol (1 éq.) de β -chloroacroléine (15) à 13,8 g (0,2 mol ; 1 éq.) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 16 ml (0,2 mol ; 1 éq.) de pyridine. Le mélange est ensuite agité pendant 5 à 10 minutes et 200 mL de toluène sont additionnés. Puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une moyenne de 7 heures, l'eau formée au cours de la réaction étant éliminée au moyen d'un Dean-Stark. Le milieu réactionnel est alors refroidi et filtré. Le filtrat ainsi obtenu est lavé plusieurs fois avec de l'eau, et la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée.

Mode opératoire général B :

Ajouter 14,18 g (0,2 mol ; 1,2 éq.) de chlorhydrate d'hydroxylamine à 0,17 mol (1 éq.) de β -chloroacroléine (15) en solution dans 250 mL de DMF. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 110-115°C pendant 4 à 8 heures (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Après refroidissement, il est décomposé sur 300 mL d'eau glacée et extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1%, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées.

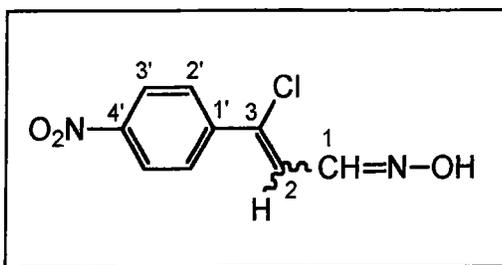
Déshydratation des oximes par reflux dans l'anhydride acétique

Mode opératoire général :

L'oxime (18) (0,1 mol ; 1 éq.) ou le mélange oxime-nitrile obtenu est dissous dans 100 mL d'anhydride acétique. La solution est alors agitée à reflux pendant 18 heures puis décomposée sur 200 mL d'eau glacée après refroidissement. Le milieu réactionnel est extrait trois fois au dichlorométhane et les phases organiques réunies sont lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse de soude 1M. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées.

8.2.2.1. Description des oximes (18) synthétisés

↳ Oxime du 3-chloro-3-(4'-nitrophényl)-propéнал (18d) :



Rendement : 23% (méthode B).

Aspect : solide beige.

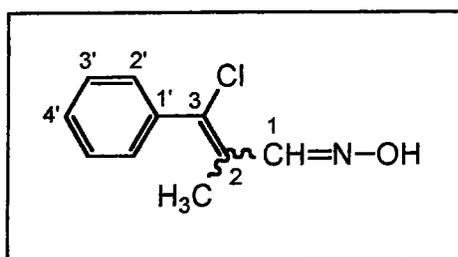
Produit purifié par recristallisation dans du cyclohexane.

p.F. = 103-105°C.

Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 6,97 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, H₂), 7,75 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2H phényl), 8,16 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2H phényl), 8,21 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, H₁), 11,20 (sl, 1H, OH, H échangeable avec D₂O).

↳ Oxime du 3-chloro-2-méthyl-3-phényl-propéнал (18e) :



Rendement : 46% (méthode A) ;

35% (méthode B).

Aspect : cristaux incolores.

Produit purifié par recristallisation dans du cyclohexane.

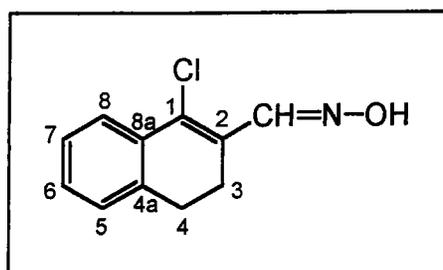
p.F. = 121-122°C.

Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,19 (s, 3H, CH₃), 7,34-7,39 (m, 5H, 5H phényl), 7,80 (s, 1H, H₁).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 15,2 (CH₃), 128,3 (C_{4'}), 128,4 (C), 129,2 (2CH phényl), 129,5 (2CH phényl), 137,2 (C), 138,7 (C), 150,0 (C₁).

↪ **Oxime du 1-chloro-3,4-dihydro-naphtalène-2-carbaldéhyde (18f) :**



Rendement : 59% (méthode A ; produit purifié par recristallisation dans du cyclohexane) ;
92% (méthode B).

Aspect : cristaux beiges.

p.F. = 128-129°C

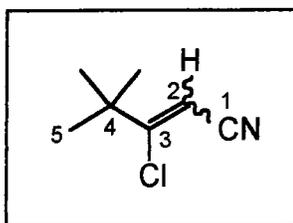
➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,71-2,78 (m, 2H, CH₂), 2,85-2,92 (m, 2H, CH₂), 7,17-7,20 (m, 1H, H ar), 7,25-7,31 (m, 2H, H ar), 7,72-7,76 (m, 1H, H ar), 8,61 (s, 1H, CH oxime), 9,04 (s, 1H, OH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 23,7 (CH₂), 27,1 (CH₂), 125,3 (CH), 126,8 (CH), 127,2 (CH), 127,6 (CH), 129,1 (C), 132,5 (C), 133,8 (C), 137,2 (C), 149,5 (CH oxime).

➤ **IR** : 760 (C-Cl), 3260 (OH) cm⁻¹.

8.2.2.2. Description des β -chloroacrylonitriles (14) synthétisés

↻ 3-Chloro-4,4-diméthyl-pent-2-ène nitrile (14a) :



Rendement : 17% (méthode A ; produit purifié par distillation sous pression réduite);

17% (méthode B ; produit purifié par chromatographie sur gel de silice – éluant : cyclohexane);

73% (méthode B puis Ac₂O).

Aspect : huile orange.

Eb_{0,2} : 30-32°C.

Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

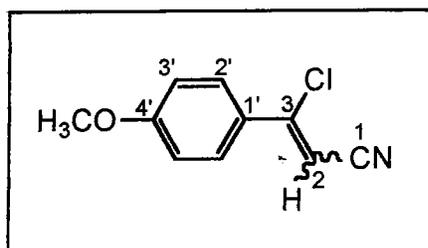
➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,23 (s, 9H, 3CH₃), 5,56 (s, 1H, H₂).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 28,0 (3CH₃), 39,9 (C₄), 95,6 (C₂), 114,9 (CN), 167,3 (C₃).

➤ **GC/MS** : *m/z* 143 (22%, M⁺), 128 (44%, M-CH₃⁺), 108 (100%, M-Cl⁺), 57 (36%, C(CH₃)⁺).

➤ **IR** : 800 (C-Cl), 1610 (C=C) cm⁻¹.

↻ 3-Chloro-3-(4'-méthoxyphényl)-acrylonitrile (14b) :



Rendement : 71,5% (méthode A ; produit purifié par recristallisation dans de l'éthanol + eau);

42% (méthode B ; produit purifié par recristallisation dans de l'éthanol + eau);

43% (méthode B puis Ac₂O).

Aspect : solide orange.

p.F. = 91-92°C.

Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

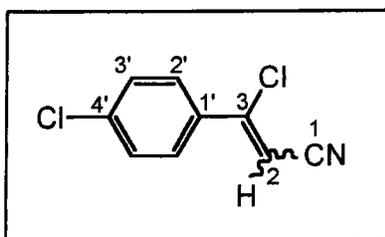
➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 3,87 (s, 3H, OCH₃), 5,91 (s, 1H, H₂), 6,94 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 2H phényl), 7,63 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 2H phényl).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 55,5 (OCH₃), 93,6 (C₂), 114,2 (2CH phényl), 115,8 (CN), 126,5 (C₁), 128,6 (2CH phényl), 152,7 (C₃), 162,6 (C₄).

➤ **GC/MS** : *m/z* 193 (62,5%, M⁺), 158 (100%, M-Cl⁺).

➤ **IR** : 830 (C-Cl), 1600 (C=C), 2210 (CN) cm⁻¹.

↪ **3-Chloro-3-(4'-méthoxyphényl)-acrylonitrile (14c) :**



Rendement : 18% (méthode A) ;

33% (méthode B).

Aspect : solide jaune.

Produit purifié par recristallisation dans du cyclohexane.

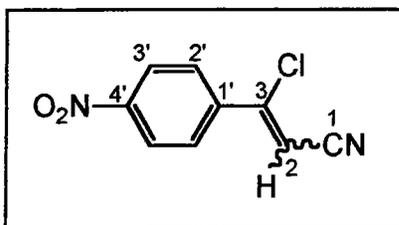
p.F. = 74-76°C.

Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 6,02 (s, 1H, H₂), 7,43 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz, 2H phényl), 7,61 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz, 2H phényl).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 96,7 (C₂), 115,1 (CN), 128,0 (2CH phényl), 129,0 (2CH phényl), 132,3 (C), 138,1 (C), 151,6 (C).

↪ **3-Chloro-3-(4'-nitrophényl)-acrylonitrile (14d) :**



Rendement : 43,5% (méthode A ; produit purifié par recristallisation dans du cyclohexane);
89% (à partir de l'oxime (18d) soit 20,5% à partir de la β-chloroacroléine (15d)).

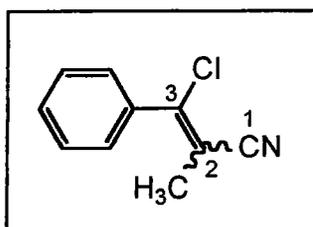
Aspect : solide brun.

p.F. = 123-124°C

Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 6,18 (s, 1H, H₂), 7,86 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2H phényl), 8,32 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2H phényl).

↪ **3-Chloro-2-méthyl-3-phényl-acrylonitrile (14e) :**



Rendement : quantitatif (à partir de l'oxime (18e) soit 46% à partir de la β-chloroacroléine (15e)
par la méthode A et 35% par la méthode B).

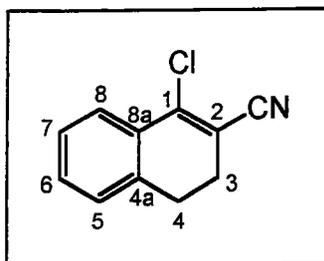
Aspect : huile brune.

Composé ne présentant qu'un seul isomère non assigné.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,24 (s, 3H, CH₃), 7,43-7,46 (m, 3H, 3H phényl), 7,62-7,65 (m, 2H, 2H phényl).

➤ IR : 761 (C-Cl), 1610 (C=C), 2215 (CN) cm^{-1} .

↪ 1-Chloro-3,4-dihydro-naphtalène-2-carbonitrile (14f) :



Rendement : quantitatif (à partir de l'oxime (18f) soit 59% à partir de la β -chloroacroléine (15f) par la méthode A et 92% par la méthode B).

Aspect : cristaux bruns.

p.F. = 52-53°C.

➤ **RMN ^1H** (CDCl_3) : 2,65 (t, 2H, CH_2), 2,93 (t, 2H, CH_2), 7,18-7,21 (m, 1H, H ar), 7,30-7,39 (m, 2H, H ar), 7,67-7,71 (m, 1H, H ar).

➤ **RMN ^{13}C** (CDCl_3) : 26,3 (CH_2), 26,7 (CH_2), 107,9 (C), 117,2 (CN), 126,1 (CH), 127,3 (CH), 127,7 (CH), 130,3 (C), 131,1 (CH), 136,4 (C), 143,3 (C).

➤ **GC/MS** : m/z 189 (59,5%, M^+), 154 (100%, $\text{M}-\text{Cl}^+$).

➤ **IR** : 845 (C-Cl), 1608 (C=C), 2220 (CN) cm^{-1} .

8.3. Synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle (13) et (13')

Mode opératoire général A :

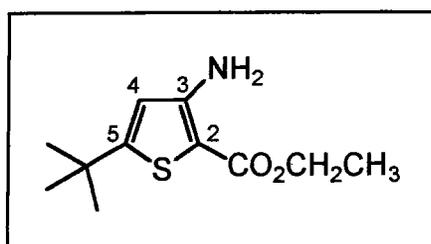
Ajouter en une fois, à 40°C environ, 0,095 mol (1 éq.) de β -chloroacrylonitrile (14) (dissous dans du DMF si nécessaire) à 22,77 g (0,095 mol ; 1 éq.) de sulfure de sodium

nonhydraté dans 100 ml de DMF. Le mélange réactionnel est ensuite agité 1 heure à cette même température. 10,5 mL (0,095 mol ; 1 éq.) de bromoacétate d'éthyle dans un minimum de DMF sont alors additionnés en une portion. Le milieu réactionnel est à nouveau agité à 40°C pendant 1 heure. Une solution d'éthanolate de sodium fraîchement préparée (2,17 g de sodium ; 0,095 at-g ; 1 éq. dans 40 g environ d'éthanol absolu distillé) est alors ajoutée en une fois et le mélange est agité 30 minutes à 40°C. Il est ensuite décomposé sur 200 mL d'eau glacée. Si un précipité apparaît, il est filtré puis séché. Si aucun précipité n'apparaît, le mélange réactionnel est extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées trois fois avec de l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées.

Mode opératoire général B :

0,109 mol (1éq.) de β -chloroacrylonitrile (14) est dissous dans un mélange de 30 mL de THF et 170 mL de méthanol ou d'éthanol selon le thioglycolate d'alkyle utilisé. 9,75 mL (0,109 mol ; 1 éq.) de thioglycolate de méthyle ou 11,95 mL (0,109 mol ; 1 éq.) de thioglycolate d'éthyle puis 15,15 g (0,109 mol ; 1 éq.) de carbonate de potassium sont alors successivement ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite agité une nuit à reflux. Après refroidissement, il est filtré sur Célite et le filtrat obtenu évaporé pour conduire au produit attendu.

➤ 3-Amino-5-tert-butylthiophène-2-carboxylate d'éthyle (13a) :



Rendement : 37,5% (méthode A).

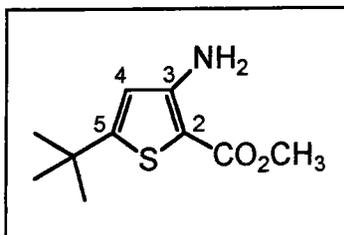
Aspect : huile brune.

Produit purifié par distillation sous pression réduite.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,33 (t, 3H, CH₃), 4,24 (q, 2H, CH₂), 5,40 (sl, 2H, NH₂, H échangeables avec D₂O), 6,30 (s, 1H, H₄).

➤ **GC/MS** : m/z 227 (85%, M^+), 212 (100%, $M-CH_3^+$).

↪ **3-Amino-5-*tert*-butylthiophène-2-carboxylate de méthyle (13'a)** :



Rendement : 94% (méthode B).

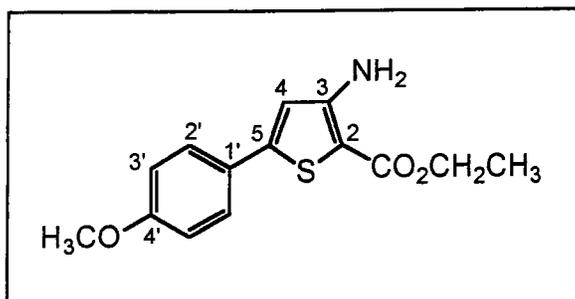
Aspect : solide orange.

p.F. = 71-72°C (sur un échantillon purifié par recristallisation dans du cyclohexane).

➤ **RMN 1H** ($CDCl_3$) : 1,33 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3,80 (s, 3H, CO_2CH_3), 5,39 (sl, 2H, NH_2 , H échangeables avec D_2O), 6,33 (s, 1H, H_4).

➤ **GC/MS** : m/z 213 (59%, M^+), 198 (100%, $M-CH_3^+$).

↪ **3-Amino-5-(4'-méthoxyphényl)-thiophène-2-carboxylate d'éthyle (13b)** :



Rendement : 54% (méthode A) ;

33% (méthode B ; produit purifié par chromatographie sur gel de silice - éluant : dichlorométhane).

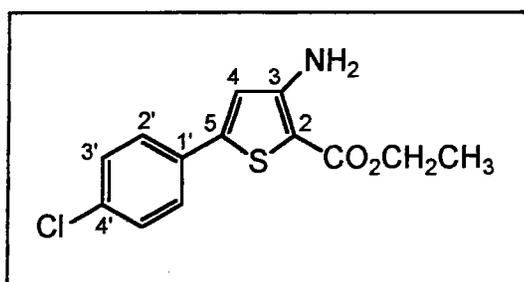
Aspect : solide orange.

p.F. = 148-150°C.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,37 (t, 3H, CH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,31 (q, 2H, CH₂), 5,45 (sl, 2H, NH₂, H échangeables avec D₂O), 6,67 (s, 1H, H₄), 6,91 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2H phényl), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2H phényl).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 14,5 (CH₃), 55,3 (OCH₃), 60,0 (CH₂), 114,3 (2CH phényl), 114,5 (C₄), 116,2 (C), 126,2 (C), 127,2 (2CH phényl), 149,0 (C), 154,3 (C), 160,3 (C), 164,6 (C=O).

↪ **3-Amino-5-(4'-chlorophényl)-thiophène-2-carboxylate d'éthyle (13c) :**



Rendement : 67% (méthode A) ;

96% (méthode B).

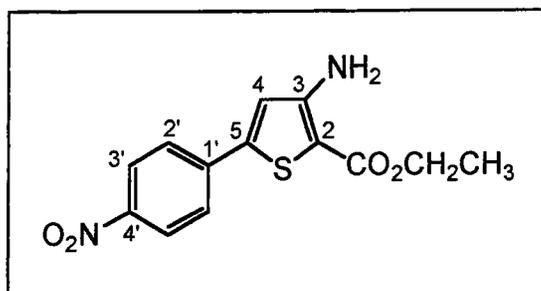
Aspect : solide orange.

p.F. = 99-101°C (sur un échantillon purifié par recristallisation dans du cyclohexane).

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,37 (t, 3H, CH₃), 4,31 (q, 2H, CH₂), 5,47 (sl, 2H, NH₂, H échangeables avec D₂O), 6,74 (s, 1H, H₄), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 2H phényl), 7,51 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, 2H phényl).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 14,4 (CH₃), 60,1 (CH₂), 100,9 (C), 115,7 (C₄), 126,9 (2CH phényl), 129,0 (2CH phényl), 131,8 (C), 134,6 (C), 147,2 (C), 154,0 (C), 164,4 (C=O).

↪ **3-Amino-5-(4'-nitrophényl)-thiophène-2-carboxylate d'éthyle (13d) :**

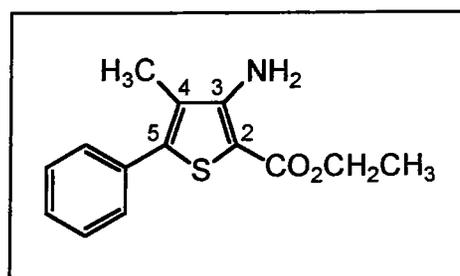


Rendement : quantitatif (méthode B).

Aspect : solide brun.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,04 (t, 3H, CH₃), 3,98 (q, 2H, CH₂), 5,82 (sl, 2H, NH₂, H échangeables avec D₂O), 6,71 (s, 1H, H₄), 7,44 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 2H phényl), 7,92 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, 2H phényl).

↳ **3-Amino-4-méthyl-5-phényl-thiophène-2-carboxylate d'éthyle (13e)** :



Rendement : 41% (méthode A) ;

64% (méthode B).

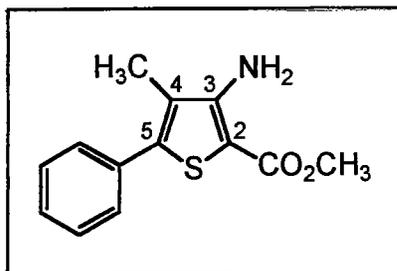
Aspect : huile jaune.

Produit purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane 9 / acétate d'éthyle 1).

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,19 (t, 3H, CH₃), 3,14 (s, 3H, CH₃), 4,06 (q, 2H, CH₂), 7,36-7,44 (m, 5H, 5H phényl), NH₂ non visible sur le spectre.

➤ **GC/MS** : *m/z* 261 (47%, M⁺), 188 (18%, M-CO₂CH₂CH₃⁺), 174 (100%), 115 (59%), 88 (29%, M-CO₂CH₂CH₃-CH₃), 77 (19%, Ph⁺), 45 (10%, OCH₂CH₃⁺).

↪ 3-Amino-4-méthyl-5-phényl-thiophène-2-carboxylate de méthyle (13'e) :



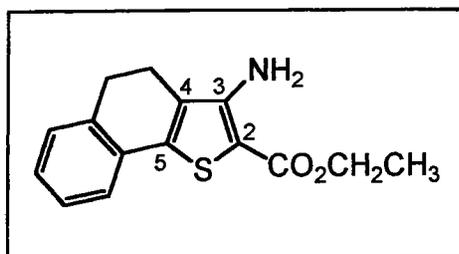
Rendement : 48% (méthode B).

Aspect : huile orange.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,21 (s, 3H, CH₃), 3,60 (s, 3H, CO₂CH₃), 7,35-7,44 (m, 5H, 5H phényl), NH₂ non visible sur le spectre.

➤ **GC/MS** : *m/z* 247 (35%, M⁺), 188 (8%, M-CO₂CH₃⁺), 174 (100%), 115 (47%), 77 (16%, Ph⁺).

↪ 3-Amino-4,5-dihydro-naphtho[1,2-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle (13f) :



Rendement : 43% (méthode A) ;

82% (méthode B).

Aspect : solide orange.

p.F. = 114-115°C (sur un échantillon purifié par recristallisation dans du toluène).

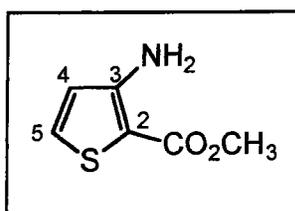
➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,38 (t, 3H, CH₃), 2,60 (t, 2H, CH₂), 3,00 (t, 2H, CH₂), 4,33 (q, 2H, CH₂), 5,43 (sl, 2H, NH₂, H échangeables avec D₂O), 7,22-7,23 (m, 3H, H ar), 7,38-7,41 (m, 1H, H ar).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 14,5 (CH₃), 20,8 (CH₂), 28,3 (CH₂), 60,0 (CH₂), 123,6 (CH), 126,7 (C), 127,1 (CH), 128,1 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (C), 130,6 (C), 135,5 (C), 141,2 (C), 151,7 (C), 164,9 (C=O).

➤ **GC/MS** : *m/z* 273 (100%, M⁺), 244 (7%, M-CH₂CH₃⁺), 226 (54%), 199 (27%, M-CO₂CH₂CH₃-1⁺), 45 (6%, OCH₂CH₃⁺).

8.4. Synthèse du 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle **(13'g)⁴⁵**

Préparer une solution de méthanolate de sodium dans du méthanol avec 3,9 g (0,17 at-g ; 2,26 équ.) de sodium et 80 mL de méthanol distillé. Ajouter à cette solution 6,7 mL (0,075 mol ; 1 équ.) de thioglycolate de méthyle en une fois, puis goutte à goutte, à 0°C et sous argon, 6,0 mL (0,075 mol ; 1équ.) de β-chloroacrylonitrile dans 10 mL de méthanol distillé (contrôler la température qui ne doit pas dépasser 30°C). Après addition, le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 15 minutes puis à température ambiante pendant 1 heure. Une partie de l'alcool est alors évaporée et le résidu obtenu est repris dans 100 mL d'eau. Il est ensuite extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées trois fois avec de l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées.



Rendement : 69%. (Litt. : 68%)

Aspect : cristaux jaunes.

Produit purifié par recristallisation dans du cyclohexane.

p.F. = 62-63°C. (Litt. : 63-64°C)

⁴⁵ Huddleston, P. R.; Barker, J. M. *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 731.

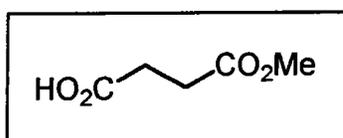
➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 3,83 (s, 3H, CO₂CH₃), 5,47 (sl, 2H, NH₂, H échangeables avec D₂O), 6,53 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, H₄), 7,26 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, H₅).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 50,8 (CH₃), 100,3 (C), 119,6 (CH), 131,3 (CH), 153,9 (C), 164,6 (C=O).

8.5. Synthèse des amides (12) et (12')

8.5.1. Préparation du monoester méthylique de l'acide succinique

10 g (0,1 mol ; 1 éq.) d'anhydride succinique et 6,4 g (0,2 mol ; 2 éq.) de méthanol distillé sont chauffés à reflux pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi et l'excès d'alcool est évaporé. Le résidu obtenu est repris dans 50 mL d'une solution aqueuse de soude 10% et extrait une fois à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré puis extraite trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées.



Rendement : 56%.

Aspect : solide incolore.

p.F. = 55-56°C. (Réf : 54-57°C)

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,62-2,68 (m, 4H, 2CH₂), 3,70 (s, 3H, CO₂CH₃).

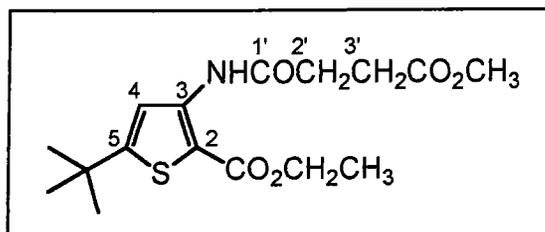
➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 28,1 (CH₂), 28,2 (CH₂), 51,1 (CH₃), 172,3 (C=O ester), 174,5 (CO₂H).

8.5.2. Synthèse des 3-amidothiophènes diestérifiés (12) et (12')

Mode opératoire général :

Ajouter goutte à goutte, à 0°C, 17,33 g (0,115 mol ; 1,2 éq.) de chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique dissous dans 50 mL de toluène à 0,096 mol (1 éq.) de 3-aminothiophène-2-carboxylate d'alkyle (13) ou (13') et 19,19 g (0,192 mol ; 2 éq.) de carbonate de calcium ou 26,50 g (0,192 mol ; 2 éq.) de carbonate de potassium dans 200 mL de toluène. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 15 minutes puis chauffé à reflux pendant 2-3 heures (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). La solution est ensuite filtrée à chaud et le filtrat évaporé pour donner l'amide attendu (12) ou (12').

↳ **5-tert-Butyl-3-(propanamide-3'-carboxylate de méthyle)-thiophène-2-carboxylate d'éthyle (12a) :**



Rendement : 57%.

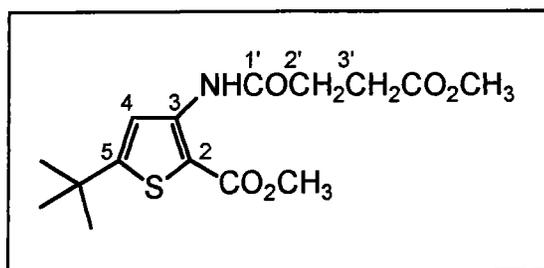
Aspect : huile rouge.

Produit purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane).

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,34 (t, 3H, CH₃), 1,37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,74 (sl, 4H, CH₂CH₂), 3,71 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,32 (q, 2H, CH₂), 7,90 (s, 1H, H₄), 10,28 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 14,3 (CH₃), 28,8 (CH₂), 31,7 (CH₂), 31,8 ((CH₃)₃), 35,1 (C), 51,8 (CH₃), 60,7 (CH₂), 107,3 (C), 117,6 (C₄), 144,2 (C), 164,2 (C), 164,4 (C=O), 168,8 (C=O), 172,7 (C₁).

↪ **5-tert-Butyl-3-(propanamide-3'-carboxylate de méthyle)-thiophène-2-carboxylate de méthyle (12'a) :**



Rendement : 87%.

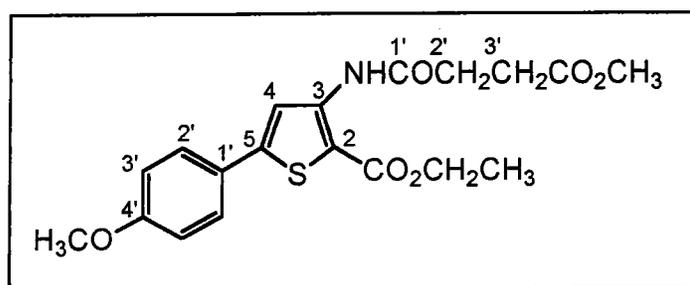
Aspect : solide orange.

p.F. = 66-68°C (sur un échantillon purifié par recristallisation dans du cyclohexane).

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,74 (sl, 4H, CH₂CH₂), 3,71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,86 (s, 3H, CO₂CH₃), 7,91 (s, 1H, H₄), 10,23 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 28,9 (CH₂), 31,7 (CH₂), 31,8 ((CH₃)₃), 35,2 (C), 51,7 (CH₃), 51,9 (CH₃), 107,0 (C), 117,6 (C₄), 144,4 (C), 164,5 (C), 164,9 (C=O), 168,9 (C=O), 172,8 (C_{1'}).

↪ **3-(Propanamide-3'-carboxylate de méthyle)-5-(4'-méthoxyphényl)-thiophène-2-carboxylate d'éthyle (12b) :**



Rendement : 66%.

Produit purifié par recristallisation dans du méthanol.

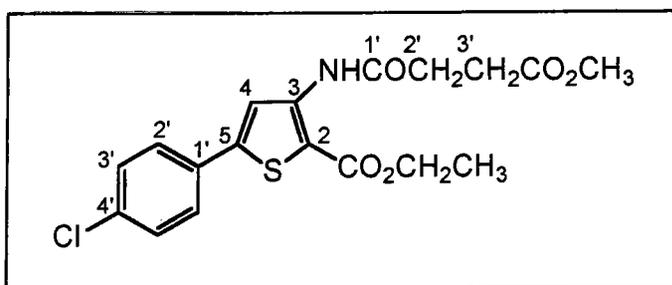
Aspect : cristaux oranges.

p.F. = 112-113°C.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,40 (t, 3H, CH₃), 2,77 (s, 4H, CH₂CH₂), 3,72 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,36 (q, 2H, CH₂), 6,92 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2H phényl), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, 2H phényl), 8,26 (s, 1H, H₄), 10,30 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 14,3 (CH₃), 28,9 (CH₂), 31,9 (CH₂), 51,8 (CH₃), 55,3 (OCH₃), 60,9 (CH₂), 108,2 (C), 114,4 (2CH phényl), 117,1 (C₄), 126,0 (C), 127,5 (2CH phényl), 145,0 (C), 149,8 (C), 160,5 (C), 164,4 (C=O), 169,0 (C=O), 172,8 (C₁).

↪ **3-(Propanamide-3'-carboxylate de méthyle)-5-(4'-chlorophényl)-thiophène-2-carboxylate d'éthyle (12c) :**



Rendement : 95%.

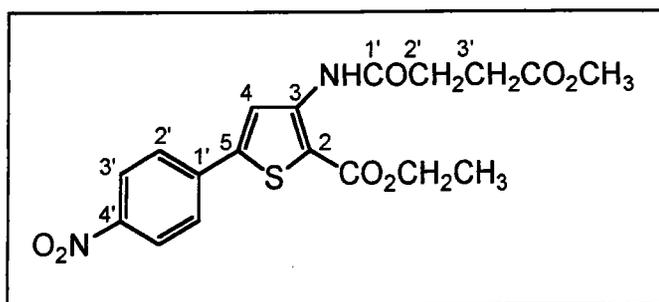
Aspect : solide orange.

p.F. =120-122°C (sur un échantillon purifié par recristallisation dans du cyclohexane).

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,44 (t, 3H, CH₃), 2,81 (s, 4H, CH₂CH₂), 3,76 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,41 (q, 2H, CH₂), 7,41 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2H phényl), 7,62 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, 2H phényl), 8,38 (s, 1H, H₄), 10,32 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 14,1 (CH₃), 28,6 (CH₂), 31,5 (CH₂), 51,6 (CH₃), 60,9 (CH₂), 109,1 (C), 118,0 (C₄), 126,9 (2CH phényl), 128,9 (2CH phényl), 131,3 (C), 134,7 (C), 144,5 (C), 147,6 (C), 163,8 (C=O), 168,8 (C=O), 172,5 (C₁).

↳ **3-(Propanamide-3'-carboxylate de méthyle)-5-(4'-nitrophényl)-thiophène-2-carboxylate d'éthyle (12d) :**



Rendement : 73%.

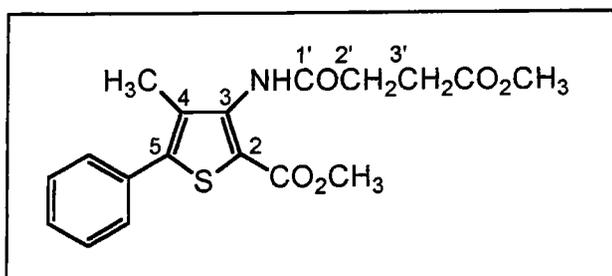
Aspect : solide jaune.

p.F. = 158-159°C (sur un échantillon purifié par recristallisation dans du cyclohexane).

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,42 (t, 3H, CH₃), 2,78 (s, 4H, CH₂CH₂), 3,73 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,40 (q, 2H, CH₂), 7,81 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 2H phényl), 8,27 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, 2H phényl), 8,52 (s, 1H, H₄), 10,27 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 14,3 (CH₃), 28,9 (CH₂), 31,9 (CH₂), 51,9 (CH₃), 61,5 (CH₂), 111,8 (C), 120,4 (C₄), 124,4 (2CH phényl), 126,7 (2CH phényl), 139,2 (C), 144,8 (C), 145,9 (C), 148,0 (C), 164,6 (C=O), 169,3 (C=O), 172,8 (C₁).

↳ **3-(Propanamide-3'-carboxylate de méthyle)-4-méthyl-5-phényl-thiophène-2-carboxylate de méthyle (12'e) :**



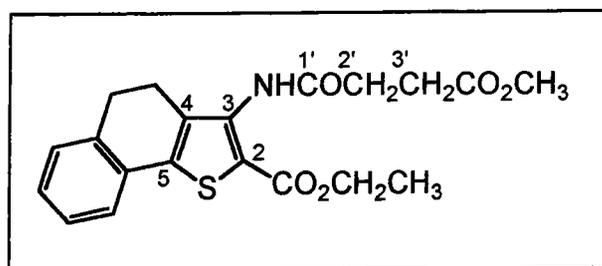
Rendement : 67%.

Aspect : huile orange.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,16 (s, 3H, CH₃), 2,61-2,70 (m, 2H, CH₂), 2,88-2,97 (m, 2H, CH₂), 3,68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,85 (s, 3H, CO₂CH₃), 7,41-7,51 (m, 5H, 5H phényl), NH non visible sur le spectre.

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 12,1 (CH₃), 28,6 (CH₂), 33,1 (CH₂), 51,8 (CH₃), 52,3 (CH₃), 126,0 (C), 128,8, 128,9, 129,1 (5CH phényl), 133,2 (C), 133,3 (C), 140,9 (C), 144,3 (C), 161,3 (C=O), 172,8 (C=O), 173,7 (C₁).

↪ **3-(Propanamide-3'-carboxylate de méthyle)-4,5-dihydro-naphtho[1,2-b]thiophène -2-carboxylate d'éthyle (12f) :**



Rendement : 62%.

Aspect : aiguilles jaunes.

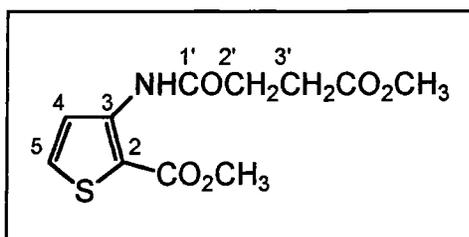
Produit purifié par recristallisation dans du toluène.

p.F. = 151-152°C.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,39 (t, 3H, CH₃), 2,76-2,78 (m, 6H, CH₂CH₂ + CH₂), 2,87-2,90 (m, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,35 (q, 2H, CH₂), 7,23-7,26 (m, 3H, 3H ar), 7,39-7,40 (m, 1H, H ar), 9,21 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 14,3 (CH₃), 24,1 (CH₂), 28,8 (CH₂), 29,1 (CH₂), 31,4 (CH₂), 51,8 (CH₃), 61,0 (CH₂), 113,3 (C), 123,4 (CH ar), 127,0 (CH ar), 128,1 (CH ar), 128,7 (CH ar), 130,5 (C), 134,0 (C), 136,3 (C), 141,8 (C), 142,1 (C), 163,7 (C=O), 169,8 (C=O), 172,8 (C₁).

↪ 3-(propanamide-3'-carboxylate de méthyle)-thiophène-2-carboxylate de méthyle
(12'g) :



Rendement : 81%.

Aspect : cristaux jaunes.

Produit purifié par recristallisation dans du méthanol.

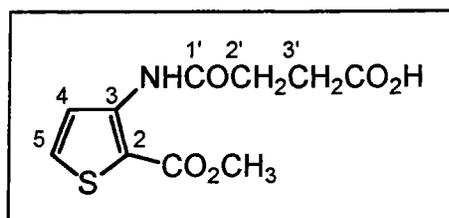
p.F. = 92-94°C.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,76 (s, 4H, CH₂CH₂), 3,71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,89 (s, 3H, CO₂CH₃), 7,46 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H₄), 8,10 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H₅), 10,23 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 28,9 (CH₂), 31,8 (CH₂), 51,8 (CH₃), 51,9 (CH₃), 110,1 (C), 122,4 (C₄), 131,5 (C₅), 144,6 (C), 164,7 (C=O), 169,0 (C=O), 172,8 (C₁).

8.6. Synthèse des β-céto esters cycliques (11)

Description du 3-(3-carboxy-propionylamino)-thiophène-2-carboxylate de méthyle



Aspect : solide jaune.

p.F. = 130-132°C.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,78 (s, 4H, CH₂CH₂), 3,89 (s, 3H, CO₂CH₃), 7,46 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H₄), 8,09 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H₅), 10,23 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 28,9 (CH₂), 31,6 (CH₂), 52,0 (CH₃), 110,1 (C), 122,4 (C₄), 127,5 (C₅), 144,5 (C), 164,8 (C=O), 169,0 (C=O), 176,9 (C_{1'}).

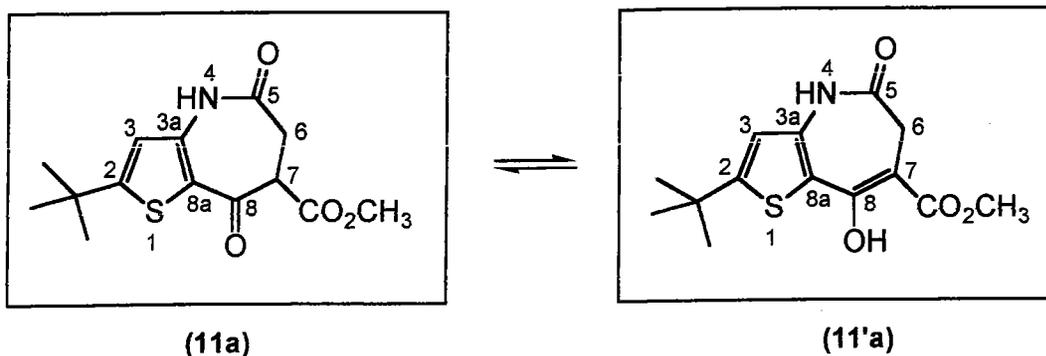
➤ **Analyse élémentaire** : calculée pour C₁₀H₁₁NO₅S : C : 46,69 , H : 4,28 , N : 5,45 ; Trouvé : C : 47,75, H : 3,62, N : 5,39.

Mode opératoire général de synthèse des β-céto esters (11) :

Ajouter goutte à goutte, à 0°C et sous argon, 15,5 mmol (1éq.) d'amide (12) ou (12') dissous dans 40 mL de toluène sec et 6 mL de DMF à une suspension de 3,73 g (93,1 mmol ; 6 éq.) d'hydrure de potassium dans 30 mL de toluène sec. Le milieu réactionnel est ensuite agité 30 minutes à 0°C. Après retour à température ambiante, il est chauffé à 80°C pendant 3 heures, l'évolution de la réaction étant suivie par CCM. Le milieu réactionnel est alors lentement hydrolysé à 0°C par 7,5 mL d'acide acétique puis 60 mL d'eau, avant d'être filtré. Lorsque le solide obtenu n'est pas l'attendu, le filtrat est extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées une fois avec une solution de chlorure de sodium saturée, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées.

↪ **2-tert-Butyl-5,8-dioxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-thiéno[3,2-b]azépine-7-carboxylate de méthyle (11a)**

↪ **2-tert-Butyl-8-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,2-b]azépine-7-carboxylate de méthyle (11'a) :**



Rendement : 78%.

Produit obtenu après extraction du filtrat.

Aspect : solide beige.

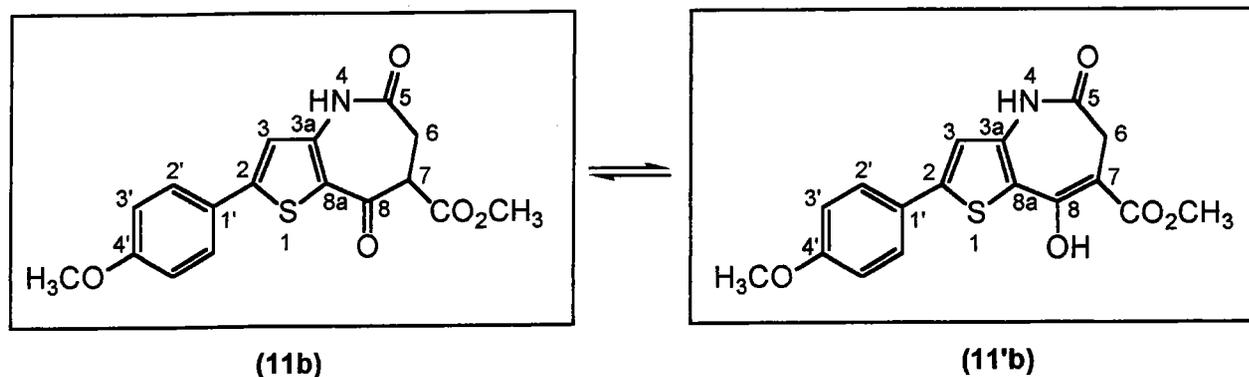
p.F. = 194-195°C (sur un échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 1,32 (s, C(CH₃)₃ **11a**), 1,35 (s, C(CH₃)₃ **11'a**), 2,98-3,05 (m, CH₂ **11a** + CH₂ **11'a**), 3,66 (s, CO₂CH₃ **11a**), 3,81 (s, CO₂CH₃ **11'a**), 4,06 (m, H₇ **11a**), 6,69 (s, H₃ **11'a**), 6,70 (s, H₃ **11a**), 10,73 (sl, NH **11a** + NH **11'a**, H échangeables avec D₂O), 12,22 (sl, OH **11'a**, H échangeable avec D₂O).

➤ **IR** : 1563 (C=O), 1603 (C=O), 1634 (C=O), 1687 (C=O) cm⁻¹.

↪ **2-(4'-Méthoxyphényl)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-thiéno[3,2-*b*]azépine-7-carboxylate de méthyle (**11b**)**

↪ **8-Hydroxy-2-(4'-méthoxyphényl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,2-*b*]azépine-7-carboxylate de méthyle (**11'b**):**



Rendement : 47%.

Produit obtenu après filtration.

Aspect : solide jaune.

Produit purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud.

p.F. = 226-228°C.

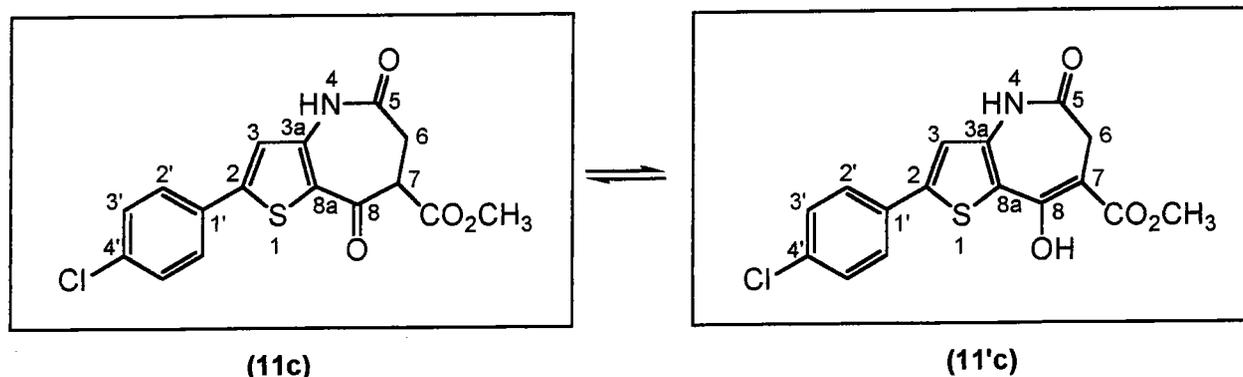
➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 3,03-3,10 (m, CH₂ **11b** + CH₂ **11'b**), 3,68 (s, CO₂CH₃ **11b**), 3,82 (s, CO₂CH₃ **11'b** + OCH₃ **11b** + OCH₃ **11'b**), 4,12 (m, H₇ **11b**), 7,04-7,10 (m, 2H phényl **11b** + 2H

phényl **11'b** + H₃ **11b** + H₃ **11'b**), 7,61-7,65 (m, 2H phényl **11b** + 2H phényl **11'b**), 10,88 (sl, NH **11'b**, H échangeable avec D₂O), 10,90 (sl, NH **11b**, H échangeable avec D₂O), OH **11'b** non visible sur le spectre.

➤ **IR** : 1567 (C=O), 1605 (C=O), 1630 (C=O), 1697 (C=O) cm⁻¹.

↪ 2-(4'-Chlorophényl)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-thiéno[3,2-b]azépine-7-carboxylate de méthyle (**11c**)

↪ 8-Hydroxy-2-(4'-chlorophényl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,2-b]azépine-7-carboxylate de méthyle (**11'c**):



Rendement : 30%.

Produit obtenu après filtration.

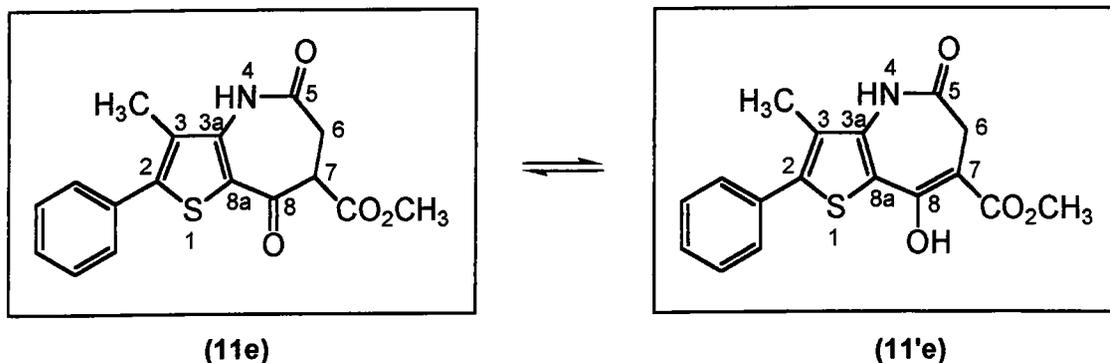
Aspect : solide jaune.

Composé qui brunit et qui se décompose à partir de 220°C (échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

➤ **RMN** ¹H (DMSO-*d*₆) : 3,04-3,10 (m, CH₂ **11c** + CH₂ **11'c**), 3,68 (s, CO₂CH₃ **11c**), 3,82 (s, CO₂CH₃ **11'c**), 4,11-4,19 (m, H₇ **11c**), 7,20 (s, H₃ **11'c**), 7,23 (s, H₃ **11c**), 7,53-7,58 (m, 2H phényl **11c** + 2H phényl **11'c**), 7,69-7,75 (m, 2H phényl **11c** + 2H phényl **11'c**), 10,96 (sl, NH **11c** + NH **11'c**, H échangeables avec D₂O), 12,20 (sl, OH **11'c**, H échangeable avec D₂O).

↪ 3-Méthyl-5,8-dioxo-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-thiéno[3,2-*b*]azépine-7-carboxylate de méthyle (11e)

↪ 8-Hydroxy-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-5,6-dihydro-4*H*-thiéno[3,2-*b*]azépine-7-carboxylate de méthyle (11'e) :



Rendement : 35%.

Produit obtenu après extraction du filtrat.

Aspect : solide jaune.

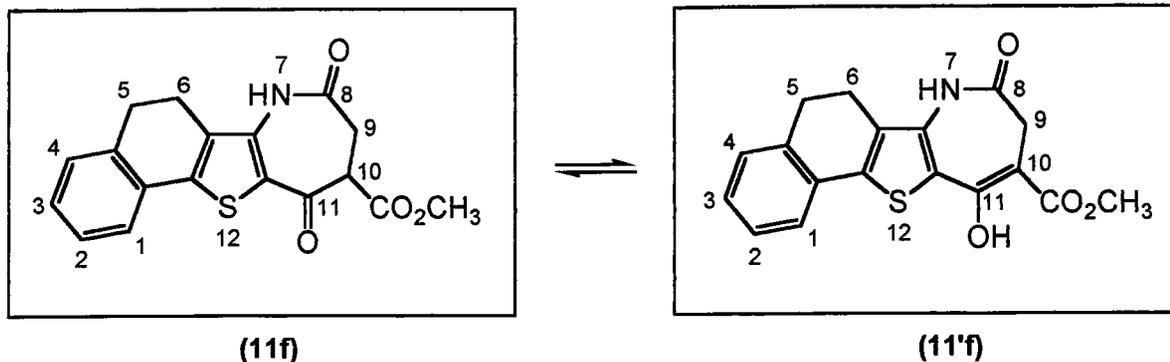
p.F. = 202-203°C (sur un échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 2,18 (s, CH₃ 11e), 2,22 (s, CH₃ 11'e), 3,08 (m, CH₂ 11e + CH₂ 11'e), 3,70 (s, CO₂CH₃ 11e), 3,83 (s, CO₂CH₃ 11'e), 4,15 (m, H₇ 11e), 7,52 (m, 5H phényl 11e + 5H phényl 11'e), 10,40 (sl, NH 11e + NH 11'e, H échangeables avec D₂O), OH 11'e non visible sur le spectre.

➤ **IR** : 1589 (C=O), 1639 (C=O), 1655 (C=O), 1673 (C=O) cm⁻¹.

↪ 8,11-Dioxo-5,7,8,9,10,11-hexahydro-6*H*-12-thia-7-aza-naphtho[2,1-*a*]azulène-10-carboxylate de méthyle (11f)

↪ 11-Hydroxy-8-oxo-5,7,8,9-tétrahydro-6*H*-12-thia-7-aza-naphtho[2,1-*a*]azulène-10-carboxylate de méthyle (11'f):



Rendement : 76%.

Produit obtenu après extraction du filtrat.

Aspect : solide jaune.

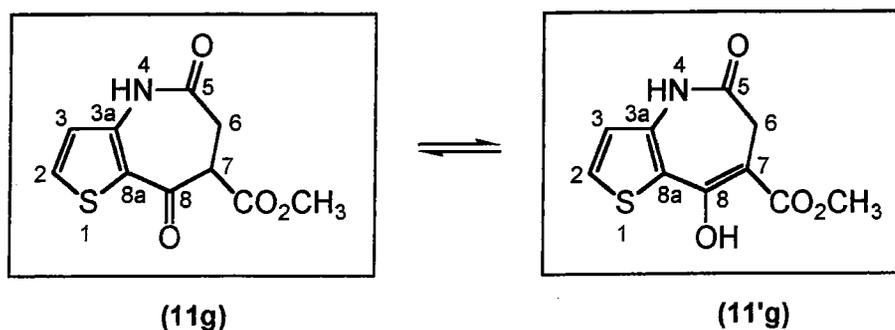
p.F. = 178-179°C (sur un échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 2,80 (m, CH₂ 11f + CH₂ 11'f), 2,93 (m, CH₂ 11f + CH₂ 11'f), 3,08 (m, CH₂ 11f + CH₂ 11'f), 3,69 (s, CO₂CH₃ 11f), 3,83 (s, CO₂CH₃ 11'f), 4,14 (m, H₁₀ 11f), 7,32 (m, 3H ar 11f + 3H ar 11'f), 7,45 (m, 1H ar 11f + 1H ar 11'f), 10,31 (sl, NH 11'f, H échangeable avec D₂O), 10,56 (sl, NH 11f, H échangeable avec D₂O), 12,34 (sl, OH 11'f, H échangeable avec D₂O).

➤ **IR** : 1560 (C=O), 1601 (C=O), 1644 (C=O), 1681 (C=O) cm⁻¹.

↪ **5,8-Dioxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-thiéno[3,2-*b*]azépine-7-carboxylate de méthyle**
(11g)

↪ **8-Hydroxy-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,2-*b*]azépine-7-carboxylate de méthyle**
(11'g) :



Rendement : 54%.

Produit obtenu après extraction du filtrat.

Aspect : solide beige.

p.F. = 225-227°C (sur un échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

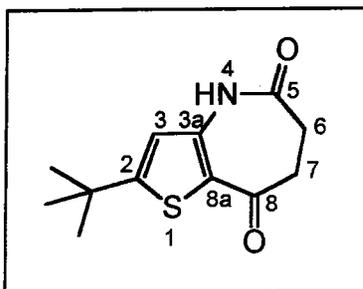
➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 3,00-3,05 (m, CH₂ **11g** + CH₂ **11'g**), 3,67 (s, CO₂CH₃ **11g**), 3,81 (s, CO₂CH₃ **11'g**), 4,10 (m, H₇ **11g**), 6,89 (d, *J* = 5,0 Hz, H thiophène **11g** + H thiophène **11'g**), 7,89 (d, *J* = 5,0 Hz, H thiophène **11'g**), 7,98 (d, *J* = 5,0 Hz, H thiophène **11g**), 10,74 (sl, NH **11'g**, H échangeable avec D₂O), 10,88 (sl, NH **11g**, H échangeable avec D₂O), OH **11'g** non visible sur le spectre.

8.7. Synthèse des thiéno[*b*]azépinédiones (2)

Mode opératoire général :

11 mmol de β-céto ester (**11**) (1 éq.) sont dissoutes dans 40 mL de DMSO puis la solution est chauffée à 90°C. 2 mL (0,11 mol, 10 éq.) d'eau sont alors ajoutés et le milieu réactionnel est chauffé à 140 °C pendant 4 à 8 heures (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Après refroidissement, le milieu réactionnel est décomposé sur 50 mL d'eau glacée. Si un précipité apparaît, celui-ci est filtré pour donner la thiénoazépinédione (**2**) attendue. Sinon, le milieu réactionnel est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées une fois avec de l'eau puis une fois avec une solution de chlorure de sodium saturée. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de sodium et évaporées pour conduire à la thiénoazépinédione (**2**) souhaitée.

↪ **2-tert-Butyl-6,7-dihydro-4H-thiéno[3,2-*b*]azépine-5,8-dione (2a) :**



Rendement : 40%.

Aspect : solide brun.

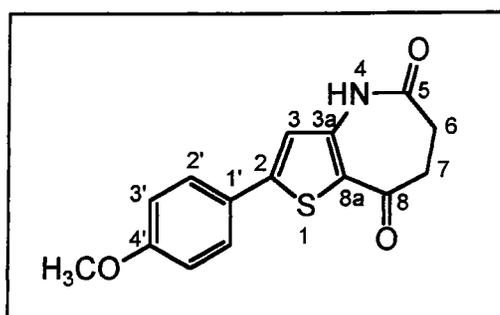
p.F. = 248-249°C (sur un échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 1,32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,74 (s, 4H, CH₂CH₂), 6,70 (s, 1H, H₃), 10,65 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆) : 30,4 (CH₂), 31,5 ((CH₃)₃), 34,9 (C), 35,2 (CH₂), 118,5 (C₃), 121,1 (C), 141,7 (C), 165,5 (C), 173,0 (C₅), 190,8 (C₈).

➤ **IR** : 1643 (C=O), 1679 (C=O) cm⁻¹.

↪ **2-(4'-Méthoxyphényl)-6,7-dihydro-4H-thiéno[3,2-*b*]azépine-5,8-dione (2b)** :



Rendement : 98%.

Aspect : solide brun clair.

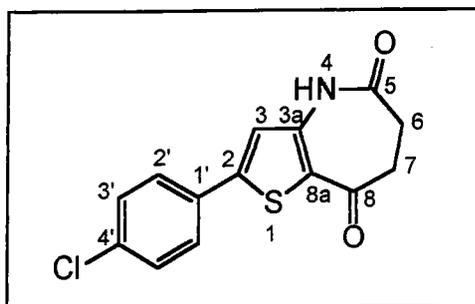
p.F. = 282-284°C (sur un échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 2,79 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 7,06 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2H phényl), 7,09 (s, 1H, H₃), 7,62 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 2H phényl), 10,77 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆) : 30,3 (CH₂), 35,1 (CH₂), 55,5 (OCH₃), 114,9 (2CH phényl), 117,6 (C₃), 121,8 (C), 124,8 (C), 127,3 (2CH phényl), 142,5 (C), 150,5 (C), 160,6 (C), 172,9 (C₅), 190,6 (C₈).

➤ **IR** : 1632 (C=O), 1672 (C=O) cm^{-1} .

↪ **2-(4'-Chlorophényl)-6,7-dihydro-4H-thiéno[3,2-b]azépine-5,8-dione (2c)** :



Rendement : 69%.

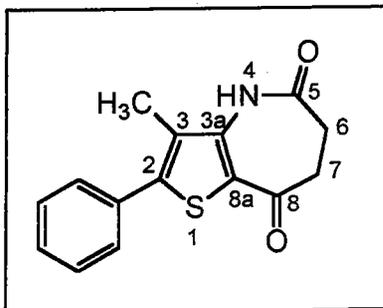
Aspect : solide jaune.

p.F. = 309-311°C (sur un échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

➤ **RMN ^1H** (DMSO- d_6) : 2,81 (m, 4H, CH_2CH_2), 7,20 (s, 1H, H_3), 7,55 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 2H phényl), 7,69 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, 2H phényl), 10,86 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D_2O).

➤ **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : 30,1 (CH_2), 35,1 (CH_2), 108,8 (C), 119,5 (C_3), 127,6 (2CH phényl), 129,5 (2CH phényl), 131,1 (C), 134,4 (C), 142,4 (C), 148,7 (C), 172,9 (C_5), 190,9 (C_8).

↪ **3-Méthyl-2-phényl-6,7-dihydro-4H-thiéno[3,2-b]azépine-5,8-dione (2e)** :



Rendement : 98%.

Aspect : solide brun.

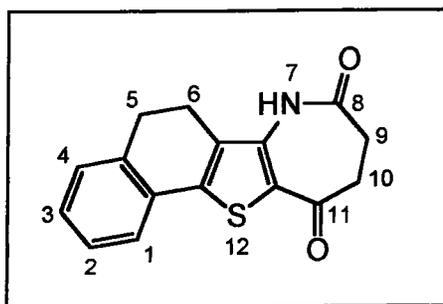
p.F. = 219-220°C (sur un échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 2,18 (s, 3H, CH₃), 2,80-2,85 (m, 4H, CH₂CH₂), 7,51 (m, 5H, 5H phényle), 9,99 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆) : 13,0 (CH₃), 30,3 (CH₂), 36,0 (CH₂), 124,1 (C), 127,9 (C), 128,9 (2CH phényle), 129,1 (CH phényle), 129,2 (2CH phényle), 133,3 (C), 140,9 (C), 145,5 (C), 173,2 (C₅), 191,4 (C₈).

➤ **IR** : 1634 (C=O), 1682 (C=O) cm⁻¹.

↪ **5,6,9,10-Tétrahydro-7H-12-thia-7-aza-naphtho[2,1-*a*]azulène-8,11-dione (2f):**



Rendement : 97%.

Aspect : solide jaune.

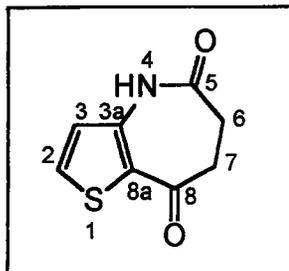
p.F. = 281-283°C (sur un échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 2,81 (m, 6H, 3CH₂), 2,92 (m, 2H, CH₂), 7,33 (m, 3H, 3H ar), 7,49 (m, 1H, H ar), 10,16 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆) : 21,1 (CH₂), 27,7 (CH₂), 30,4 (CH₂), 35,7 (CH₂), 123,6 (C), 123,7 (CH ar), 127,4 (CH ar), 128,5 (CH ar), 129,5 (CH ar), 129,8 (C), 131,1 (C), 135,8 (C), 139,7 (C), 142,9 (C), 173,2 (C₈), 191,2 (C₁₁).

➤ **IR** : 1631 (C=O), 1678 (C=O) cm⁻¹.

↪ **6,7-Dihydro-4*H*-thiéno[3,2-*b*]azépine-5,8-dione (2g) :**



Rendement : 74%.

Aspect : solide beige.

p.F. = 200-202°C (sur un échantillon purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud).

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 2,72-2,83 (m, 4H, CH₂CH₂), 6,89 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H₃), 7,91 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, H₂), 10,74 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

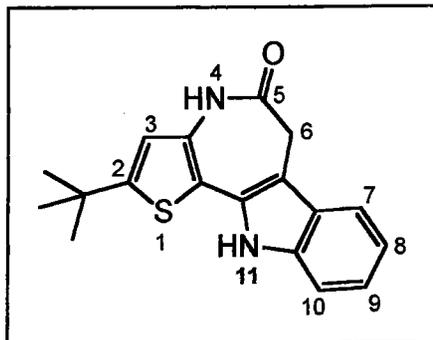
➤ **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆) : 30,2 (CH₂), 35,3 (CH₂), 123,4 (C₃), 123,9 (C_{8a}), 135,2 (C₂), 142,1 (C_{3a}), 173,0 (C₅), 191,2 (C₈).

8.8. Synthèse des thiénoazépino-indol-5-ones (1)

Mode opératoire général :

Additionner goutte à goutte 0,12 mL (1,2 mmol ; 1,2 éq.) de phénylhydrazine dans 3 mL d'acide acétique à 1 mmol (1 éq.) de thiéno[*b*]azépinedione (**2**) dissoute dans 5 mL d'acide acétique. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 70°C pendant 1 heure puis refroidi. 0,1 mL d'acide sulfurique concentré est ensuite ajouté puis le milieu est à nouveau chauffé à 70°C pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, il est décomposé sur 20 mL d'une solution aqueuse d'acétate de sodium 10%. Le précipité formé est alors filtré, lavé à l'eau et séché.

↪ 2-*tert*-Butyl-6,11-dihydro-thiéno-[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-one (1a) :



Rendement : 34,5%.

Aspect : solide beige.

Produit purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud.

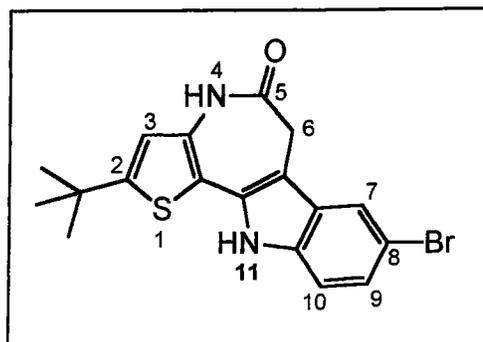
Décomposition > 300°C.

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 1,39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,52 (s, 2H, CH₂), 6,73 (s, 1H, H₃), 7,03-7,16 (m, 2H, 2H indole), 7,36 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, H indole), 7,60 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, H indole), 10,23 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O), 11,45 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆) : 36,9 ((CH₃)₃), 37,5 (CH₂), 39,4 (C), 109,7 (C), 116,4 (CH), 118,7 (C), 122,6 (CH), 123,1 (CH), 124,4 (CH), 126,8 (CH), 131,7 (C), 134,6 (C), 138,7 (C), 142,8 (C), 160,0 (C), 173,7 (C=O).

➤ **Analyse élémentaire** : calculée pour C₁₈H₁₈N₂OS : C : 69,65 , H : 5,84 , N : 9,02 ; Trouvé : C : 69,49, H : 6,03, N : 8,95.

↪ 8-Bromo-2-*tert*-butyl-6,11-dihydro-thiéno-[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-one (1'a) :



Rendement : 14%.

Aspect : solide brun clair.

Produit purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud.

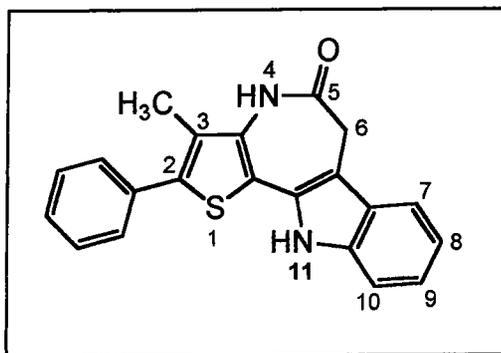
Décomposition > 300°C.

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 1,39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,53 (s, 2H, CH₂), 6,73 (s, 1H, H₃), 7,22 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, H indole), 7,31 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, H indole), 7,84 (s, 1H, H indole), 10,28 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O), 11,68 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆) : 32,0 ((CH₃)₃), 32,3 (CH₂), 34,6 (C), 104,3 (C), 112,1 (C), 113,0 (C), 113,4 (CH), 118,3 (CH), 120,2 (CH), 124,3 (CH), 128,6 (C), 131,3 (C), 134,5 (C), 136,5 (C), 155,8 (C), 168,7 (C=O).

➤ **Analyse élémentaire** : calculée pour C₁₈H₁₇BrN₂OS : C : 55,53 , H : 4,40 , N : 7,20 ; Trouvé : C : 55,37, H : 4,59, N : 7,13.

☞ **3-Méthyl-2-phényl-6,11-dihydro-thiéno-[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-one** (**1e**) :



Rendement : 49%.

Aspect : solide beige.

Produit purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud.

Décomposition > 300°C.

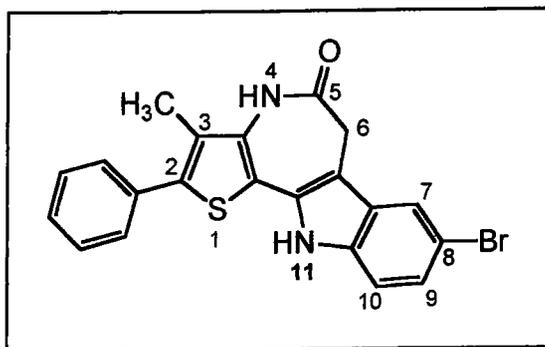
➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 2,29 (s, 3H, CH₃), 3,54 (s, 2H, CH₂), 7,10-7,21 (m, 2H, 2H indole), 7,40-7,47 (m, 2H, 1H phényl + 1H indole), 7,52-7,54 (m, 4H, 4H phényl), 7,67 (d, 1H, *J* = 7,9

Hz, H indole), 9,91 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O), 11,62 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆) : 13,0 (CH₃), 32,6 (CH₂), 106,8 (C), 111,7 (CH), 117,3 (C), 118,1 (CH), 119,6 (CH), 122,4 (CH), 126,6 (C), 128,2 (CH), 128,3 (C), 128,9 (2CH), 129,1 (C), 129,2 (2CH), 133,9 (C), 134,4 (C), 135,6 (C), 138,1 (C), 169,2 (C=O).

➤ **Analyse élémentaire** : calculée pour C₂₁H₁₆N₂OS : C : 73,23 , H : 4,68 , N : 8,13 ; Trouvé : C : 72,67, H : 4,61, N : 7,91.

☞ **8-Bromo-3-méthyl-2-phényl-6,11-dihydro-thiéno-[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-one (1'e)** :



Rendement : 24%.

Aspect : solide vert.

Produit purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud.

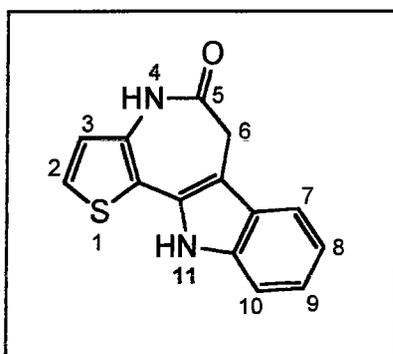
Décomposition > 300°C.

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 2,28 (s, 3H, CH₃), 3,56 (s, 2H, CH₂), 7,28 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H indole), 7,38 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H indole), 7,43-7,48 (m, 1H, H phényl), 7,52-7,55 (m, 4H, 4H phényl), 7,92 (s, 1H, H indole), 9,95 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O), 11,85 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆) : 13,0 (CH₃), 32,3 (CH₂), 106,3 (C), 112,2 (C), 113,6 (CH), 116,6 (C), 120,5 (CH), 124,8 (CH), 128,2 (C), 128,3 (CH), 128,4 (C), 128,9 (2CH), 129,3 (2CH), 130,7 (C), 133,8 (C), 135,0 (C), 136,2 (C), 136,7 (C), 169,1 (C=O).

➤ **Analyse élémentaire** : calculée pour $C_{21}H_{15}BrN_2OS$: C : 59,58 , H : 3,57 , N : 6,62 ; Trouvé : C : 58,99, H : 3,50, N : 6,22.

➤ **6,11-Dihydro-thiéno-[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-one (1g)²** :



Rendement : 42% ;

21% (produit purifié par chromatographie sur gel de silice - éluant : acétate d'éthyle).

Aspect : solide beige.

Décomposition > 250°C.

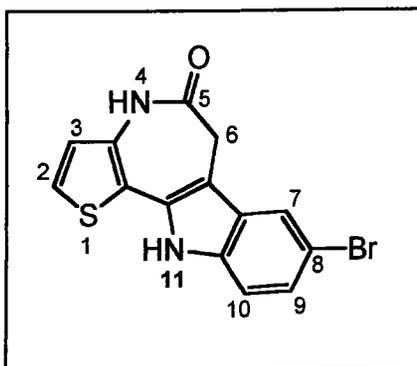
➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 3,53 (s, 2H, CH₂), 6,94 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz, H thiophène), 7,04-7,18 (m, 2H, 2H indole), 7,38 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, H indole), 7,58-7,64 (m, 2H, 1H thiophène + 1H indole), 10,33 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O), 11,51 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (DMSO-*d*₆) : 32,5 (CH₂), 105,2 (C), 111,5 (CH), 116,6 (C), 117,8 (CH), 119,5 (CH), 122,1 (CH), 123,3 (CH), 124,8 (CH), 126,6 (C), 129,5 (C), 134,7 (C), 137,8 (C), 168,8 (C=O).

➤ **Analyse élémentaire** : calculée pour $C_{14}H_{10}N_2OS$: C : 66,12 , H : 3,96 , N : 11,02 ; Trouvé : C : 65,73, H : 3,90, N : 10,67.

² Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, 325, 297.

➤ **8-Bromo-6,11-dihydro-thiéno-[3',2':2,3]azépino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-one (1'g) :**



Rendement : 9%.

Aspect : solide bleu foncé.

Produit purifié par trituration dans du méthanol bouillant et filtration à chaud.

Décomposition > 300°C.

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 3,55 (s, 2H, CH₂), 6,94 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz, H thiophène), 7,25 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H indole), 7,35 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H indole), 7,63 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz, H thiophène), 7,88 (s, 1H, H indole), 10,39 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O), 11,75 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

➤ **Analyse élémentaire :** calculée pour C₁₄H₉BrN₂OS : C : 50,46 , H : 2,72 , N : 8,41 ; Trouvé : C : 50,07, H : 2,66, N : 7,96.

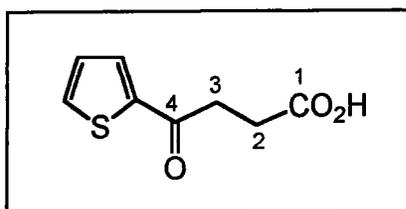
8.9. Synthèse des cétones (19), (20) et (21)

8.9.1. Synthèse de la cétone (19)

7,51 g (75 mmol ; 1 éq.) d'anhydride succinique sont dissous dans 300 mL de dichlorométhane. 20g (0,15 mol ; 2 éq.) de chlorure d'aluminium sont alors ajoutés par portions, à -5°C sous argon. Le milieu réactionnel ainsi obtenu est alors agité à cette même température pendant 30 minutes, avant d'ajouter goutte à goutte 5,9 mL (75 mmol ; 1 éq.) de thiophène dilués dans 50 mL de dichlorométhane (la température ne doit pas dépasser -5°C). Le mélange est agité

30 minutes à -5°C puis 4 heures à température ambiante. Il est ensuite décomposé sur 120 g de glace et 60 mL d'acide chlorhydrique concentré. Les deux phases ainsi obtenues sont décantées, la phase organique séparée est lavée deux fois avec de l'eau. Elle est ensuite lavée une fois avec une solution de soude 10% puis deux fois avec de l'eau. Les trois phases aqueuses basiques réunies sont acidifiées avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à $\text{pH} = 1$. Le précipité qui apparaît est alors filtré pour conduire à la cétone souhaitée (19).

↪ Acide 4-oxo-4-(2-thiényle) butyrique (19) :



Rendement : 97%.

Aspect : solide incolore.

p.F. = 122-124 $^{\circ}\text{C}$.

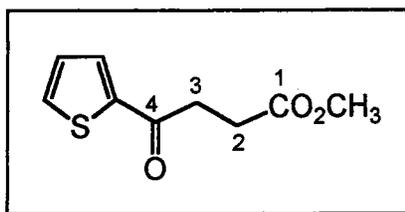
➤ **RMN ^1H** (CDCl_3) : 2,67 (t, 2H, CH_2), 3,28 (t, 2H, CH_2), 7,14 (dd, 1H, $J = 3,7$ Hz et 4,9 Hz, H_4 thiophène), 7,65 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, H thiophène), 7,76 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H thiophène).

➤ **RMN ^{13}C** (CDCl_3) : 27,9 (CH_2), 33,6 (CH_2), 128,1 (CH), 132,0 (CH), 133,7 (CH), 143,4 (C), 178,2 (CO_2H), 190,7 ($\text{C}=\text{O}$).

8.9.2. Synthèse de la cétone (20)

Le mode opératoire utilisé ici est le même que celui décrit précédemment lors de la synthèse de l'acide 4-oxo-4-(2-thiényle) butyrique (19). Cependant, l'anhydride succinique est ici remplacé par le chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique. D'autre part, la phase organique obtenue après décantation du milieu réactionnel décomposé sur le mélange eau + acide chlorhydrique concentré est lavée deux fois avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée pour fournir la cétone désirée (20).

↳ 4-oxo-4-(2-thiényle) butyrate de méthyle (20) :



Rendement : 86,5%.

Aspect : huile brune.

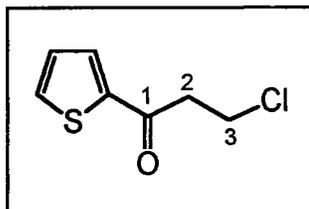
➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,73 (t, 2H, CH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,65 (s, 3H, CH₃), 7,10 (dd, 1H, *J* = 3,7 Hz et 4,8 Hz, H₄ thiophène), 7,61 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H thiophène), 7,73 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz, H thiophène).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 27,5 (CH₂), 33,5 (CH₂), 51,3 (CH₃), 127,8 (CH), 131,7 (CH), 133,3 (CH), 143,2 (C), 172,6 (CO₂Me), 190,6 (C=O).

8.9.3. Synthèse de la cétone (21)

Additionner goutte à goutte, à 0°C, 3,5 mL (45 mmol ; 1,5 éq.) de tétrachlorure d'étain dilués dans 10 mL de dichlorométhane à 3,81 g (30 mmol ; 1 éq.) de chlorure de 3-chloropropionyle dissous dans 20 mL de dichlorométhane. Après une heure d'agitation à 0°C, 2,37 mL (30 mmol ; 1 éq.) de thiophène dans 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite agité une heure à température ambiante avant d'être décomposé sur 80 mL d'eau glacée et 15 mL d'acide chlorhydrique concentré. Après une première décantation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de soude 1M, puis avec une solution de chlorure de sodium saturée. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées pour conduire à la cétone souhaitée (21).

↪ 3-chloro-1-(2-thiényl) propan-1-one (21) :



Rendement : 75%.

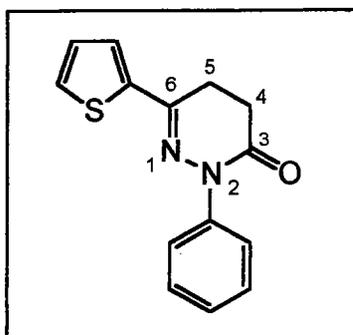
Aspect : huile rouge.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 3,38 (t, 2H, CH₂), 3,90 (t, 2H, CH₂), 7,15 (dd, 1H, *J* = 3,8 Hz et 4,9 Hz, H₄ thiophène), 7,68 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, H thiophène), 7,74 (d, 1H, *J* = 3,8 Hz, H thiophène).

8.10. Description des composés cyclisés issus des essais de synthèse indolique de FISCHER sur les cétones (19) et (21)

8.10.1. Description du composé cyclisé issu des essais de synthèse indolique de FISCHER sur la cétone (19)

↪ 2-Phényl-6-thiophène-2-yl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one :



Aspect : solide orange.

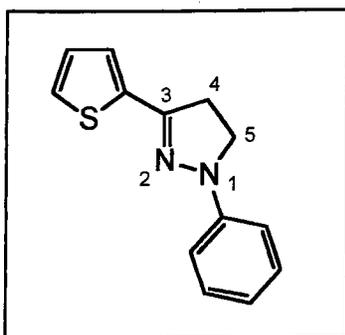
Produit purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane).

p.F. = 78-80°C.

- **RMN ¹H** (CDCl₃) : 2,80 (t, 2H, CH₂), 3,09 (t, 2H, CH₂), 7,05-7,09 (m, 1H, CH), 7,23-7,30 (m, 1H, CH), 7,32-7,34 (m, 1H, CH), 7,39-7,45 (m, 3H, 3CH), 7,57-7,61 (m, 2H, 2CH).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 22,6 (CH₂), 27,3 (CH₂), 114,9 (CH), 119,0 (CH), 123,9 (2CH), 125,7 (CH), 127,0 (CH), 127,8 (2CH), 139,8 (C), 140,4 (C), 147,3 (C=N), 164,4 (C=O).
- **HR/MS** : 256,067747 (100%, M⁺), 77,037649 (25,1%, Ph⁺).

8.10.2. Description du composé cyclisé issu des essais de synthèse indolique de FISCHER sur la cétone (21)

↪ 1-Phényl-3-thiophène-2-yl-4,5-dihydro-1H-pyrazole :



Aspect : cristaux bruns.

p.F. = 87-88°C.

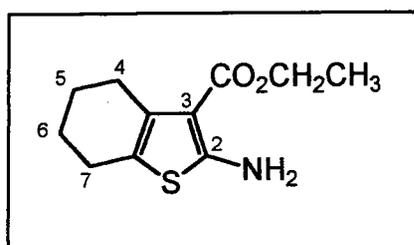
- **RMN ¹H** (CDCl₃) : 3,27 (t, 2H, CH₂), 3,90 (t, 2H, CH₂), 6,83-6,88 (m, 1H, CH), 7,02-7,06 (m, 2H, 2CH), 7,10-7,13 (m, 2H, 2CH), 7,26-7,33 (m, 3H, 3CH).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 32,9 (CH₂), 48,3 (CH₂), 113,0 (2CH), 119,2 (CH), 125,9 (CH), 127,4 (CH), 129,0 (CH), 129,1 (2CH), 136,9 (C), 145,1 (C), 145,7 (C).
- **GC/MS** : 228 (100%, M⁺), 77 (31%, Ph⁺).

8.11. Synthèse des 2-aminothiophène-3-carboxylates d'éthyle (24)

8.11.1. Synthèse du 2-aminothiophène-3-carboxylate d'éthyle (24a)

3,53 g (0,11 at-g ; 1,1 éq.) de soufre sont ajoutés à 10,45 mL (0,1 mol ; 1 éq.) de cyclohexanone et 10,65 mL (0,1 mol ; 1 éq.) de cyanoacétate d'éthyle dans 150 mL d'éthanol. 10 mL de morpholine sont alors additionnés et le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 60°C pendant 2 heures, jusqu'à dissolution du soufre. Après refroidissement, il est décomposé sur 300 mL d'eau glacée. Le précipité qui apparaît est alors filtré pour conduire au 2-aminothiophène-3-carboxylate d'éthyle désiré (24a).

↳ 2-Amino-4,5,6,7-tétrahydro-benzo[*b*]thiophène-3-carboxylate d'éthyle (24a) :



Rendement : 96%.

Aspect : solide beige.

p.F. = 115-116°C.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,33 (t, 3H, CH₃), 1,74-1,79 (m, 4H, 2CH₂ cycle), 2,48-2,51 (m, 2H, CH₂ cycle), 2,67-2,71 (m, 2H, CH₂ cycle), 4,26 (q, 2H, CH₂), 5,92 (sl, 2H, NH₂, H échangeables avec D₂O).

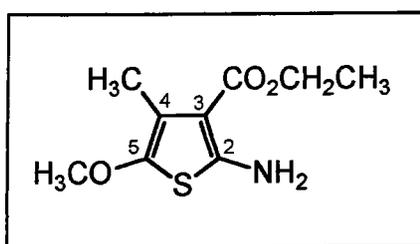
8.11.2. Synthèse du 2-aminothiophène-3-carboxylate d'éthyle (24b)⁸⁵

1,41 g (0,044 at-g ; 1,1 éq.) de soufre sont ajoutés à 3,68 mL (40 mmol ; 1 éq.) de

⁸⁵ Pinto, I. L.; Jarvest, R.L.; Serafinowska, H.T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1597.

méthoxyacétone et 4,26 mL (40 mmol ; 1 éq.) de cyanoacétate d'éthyle dans 60 mL d'éthanol. 4 mL de morpholine sont alors additionnés et le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 60°C pendant 24 heures, jusqu'à dissolution du soufre. Après refroidissement, il est décomposé sur 200 mL d'eau glacée et extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis avec une solution de chlorure de sodium saturée. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées pour fournir le 2-aminothiophène-3-carboxylate d'éthyle souhaité (**24b**), qui est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice.

➤ **2-Amino-5-méthoxy-4-méthyl-thiophène-3-carboxylate d'éthyle (24b) :**



Rendement : 56%.

Aspect : solide beige.

Produit purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : chloroforme).

p.F. = 62-64°C (Litt : 61-63°C).

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,33 (t, 3H, CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 4,26 (q, 2H, CH₂), 5,84 (sl, 2H, NH₂, H échangeables avec D₂O).

➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 12,5 (CH₃), 14,5 (CH₃), 59,4 (CH₂), 63,5 (OCH₃), 103,4 (C), 118,0 (C), 142,6 (C), 155,5 (C), 166,2 (C=O).

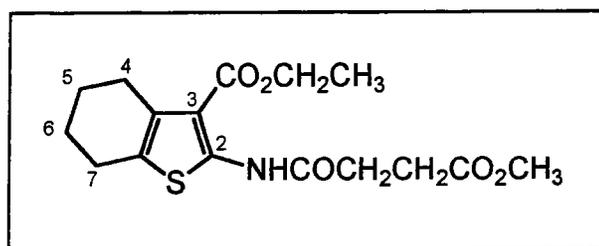
8.12. Synthèse des amides (23)

Mode opératoire général :

4,15 g (15 mmol ; 2 éq.) de carbonate de potassium sont ajoutés à 15 mmol (1 éq.) de 2-

aminothiophène-3-carboxylate d'éthyle (**24**) dans 60 mL de toluène. 2,71 g (18 mmol ; 1,2 éq.) de chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique dans 20 mL de toluène sont alors additionnés goutte à goutte à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant plusieurs heures, l'évolution de la réaction étant suivie par CCM. Il est alors filtré et le filtrat obtenu évaporé pour donner l'amide souhaité (**23**), qui est alors purifié par recristallisation.

↳ **2-(3-Méthoxycarbonyl-propionylamino)-4,5,6,7-tétrahydro-benzo[*b*]thiophène-3-carboxylate d'éthyle (23a) :**



Rendement : 67%.

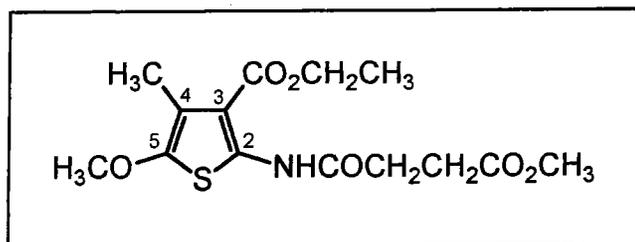
Aspect : cristaux jaunes.

Produit purifié par recristallisation dans du cyclohexane.

p.F. = 100-101°C.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,38 (t, 3H, CH₃), 1,77-1,79 (m, 4H, 2CH₂ cycle), 2,62-2,63 (m, 2H, CH₂ cycle), 2,74-2,78 (m, 6H, CH₂ cycle + CH₂CH₂), 3,70 (s, 3H, CH₃), 4,33 (q, 2H, CH₂), 11,34 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

↳ **5-Méthoxy-2-(3-méthoxycarbonyl-propionylamino)-4-méthyl-thiophène-3-carboxylate d'éthyle (23b) :**



Rendement : 47%.

Aspect : cristaux beiges.

Produit purifié par recristallisation dans du toluène.

p.F. = 102-103°C.

➤ **RMN ¹H** (CDCl₃) : 1,39 (t, 3H, CH₃), 2,19 (s, 3H, CH₃), 2,77 (s, 4H, CH₂CH₂), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,33 (q, 2H, CH₂), 11,38 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

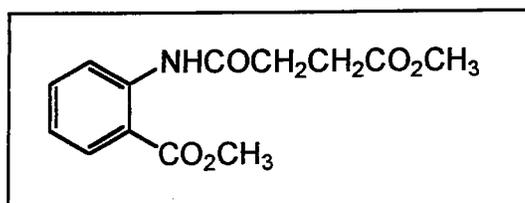
➤ **RMN ¹³C** (CDCl₃) : 11,7 (CH₃), 14,2 (CH₃), 28,8 (CH₂), 31,2 (CH₂), 51,8 (CH₃), 60,6 (CH₂), 62,6 (OCH₃), 109,7 (C), 115,1 (C), 139,3 (C), 151,0 (C), 166,6 (C=O), 168,2 (C=O), 172,6 (C=O).

8.13. Synthèse de la 3,4-dihydro-1H-benzo[b]azépine-2,5-dione (9a)

8.13.1. Synthèse de l'amide (26a)

4,01 g (40 mmol ; 2 équ.) de carbonate de calcium sont ajoutés à 3,05 g (20 mmol ; 1 équ.) d'antranilate de méthyle dans 60 mL de toluène. 3,62 g (24 mmol ; 1,2 équ.) de chlorure du monoester méthylique de l'acide succinique dans 20 mL de toluène sont alors additionnés goutte à goutte à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 4 heures, avant d'être filtré. Le filtrat obtenu est évaporé pour conduire à l'amide souhaité (26a), qui est alors purifié par recristallisation.

↪ 2-(3-Méthoxycarbonyl-propionylamino)-benzoate de méthyle (26a) :



Rendement : 50%.

Aspect : cristaux jaunes.

Produit purifié par recristallisation dans du cyclohexane.

p.F. = 69-71°C.

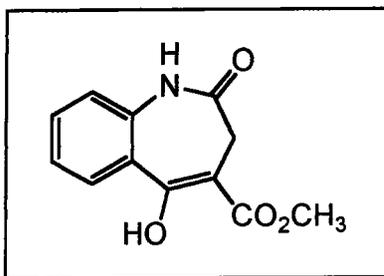
➤ RMN ^1H (CDCl_3) : 2,72-2,81 (m, 4H, CH_2CH_2), 3,71 (s, 3H, CH_3), 3,93 (s, 3H, CH_3), 7,07 (ddd, 1H, $J = 1,5$ Hz et 7,5 Hz et 8,0 Hz, H ar), 7,52 (ddd, 1H, $J = 1,5$ Hz et 7,5 Hz et 8,0 Hz, H ar), 8,02 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz et 8,0 Hz, H ar), 8,68 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz et 8,0 Hz, H ar), 11,15 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D_2O).

➤ RMN ^{13}C (CDCl_3) : 28,9 (CH_2), 32,6 (CH_2), 51,7 (CH_3), 52,2 (CH_3), 114,8 (C), 120,3 (CH), 122,4 (CH), 130,7 (CH), 134,5 (CH), 141,3 (C), 168,6 (C=O), 170,2 (C=O), 172,9 (C=O).

8.13.2. Synthèse de l'énol (25a)

Ajouter goutte à goutte, à 0°C et sous argon, 5,00 g (19 mmol ; 1 éq.) d'amide (26a) dissous dans 40 mL de toluène sec et 7 mL de DMF à une suspension de 4,54 g (113 mmol ; 6 éq.) d'hydrure de potassium dans 30 mL de toluène sec. Le milieu réactionnel est ensuite agité 30 minutes à 0°C. Après retour à température ambiante, il est chauffé à 80°C pendant 3 heures, puis lentement hydrolysé à 0°C par 9 mL d'acide acétique et 70 mL d'eau successivement. Le précipité qui apparaît est alors filtré pour donner l'énol attendu (25a).

↪ 5-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azépine-4-carboxylate de méthyle (25a) :



Rendement : 63%.

Aspect : solide incolore.

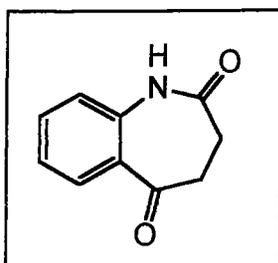
Composé qui brunit à 180°C et qui se décompose à partir de 190°C.

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 2,92 (s, 2H, CH₂), 3,78 (s, 3H, CH₃), 7,13-7,25 (m, 2H, 2H ar), 7,49 (ddd, 1H, *J* = 1,4 Hz et 7,0 Hz et 8,0 Hz, H ar), 7,78 (dd, 1H, *J* = 1,4 Hz et 8,0 Hz, H ar), 10,23 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O), OH non visible sur le spectre.

8.13.3. Synthèse de la benzo[*b*]azépine-2,5-dione (9a)³

5,96 g (25 mmol ; 1 éq.) d'énol (25a) sont dissous dans 100 mL de DMSO puis la solution est chauffée à 90°C. 4,6 mL (0,25 mol, 10 éq.) d'eau sont alors ajoutés et le milieu réactionnel est chauffé à 140 °C pendant 5 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est décomposé sur 200 mL d'eau glacée puis extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois avec de l'eau puis une fois avec une solution de chlorure de sodium saturée. Elles sont ensuite séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées pour conduire à la benzo[*b*]azépine-2,5-dione (9a) souhaitée.

↳ **3,4-Dihydro-1*H*-benzo[*b*]azépine-2,5-dione (9a) :**



Rendement : 37%.

Aspect : solide incolore.

p.F. = 187-189°C (Litt : 187-188°C).

➤ **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆) : 2,78 (m, 4H, CH₂CH₂), 7,13-7,20 (m, 2H, 2H ar), 7,51 (ddd, 1H, *J* = 1,5 Hz et 7,0 Hz et 8,0 Hz, H ar), 7,80 (dd, 1H, *J* = 1,5 Hz et 8,0 Hz, H ar), 10,07 (sl, 1H, NH, H échangeable avec D₂O).

³ Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 579.

Chapitre 9 :

Références bibliographiques

1. Nabel, E.G. *Nature Reviews* **2002**, *1*, 587.
- 1a. Paull, K.D.; Hamel, E.; Malspeis, L. *Cancer Chemotherapeutic Agents* American Chemical Society Books, **1995**, 9-45.
2. Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 297.
3. Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, *324*, 579.
4. MacPhillamy, H.B.; Dziemian, R.L.; Lucas, R.A.; Kuehne, M.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2172.
5. Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Sausville, E.A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2909.
6. Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Jalluri, R.K.; Sausville, E.A.; Leost, M.; Meijer, L. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 567.
7. Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1199.
8. Kunick, C.; Link, A. *J. Het. Chem.* **1995**, *32*, 803.
9. Kunick, C. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2299.
10. Link, A.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1299.
11. Link, A.; Zaharevitz, D.W.; Kunick, C. *Pharmazie* **1999**, *54*, 163.
12. Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Leost, M.; Senderowicz, A.M.; Lahusen, T.; Kunick, C.; Meijer, L.; Sausville, E.A. *Cancer Research.* **1999**, *59*, 2566.
13. Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60*, 119.
14. Arnold, Z.; Zemlicka, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2385.
15. Friedrich, K.; Wallensfels, K. In *The Chemistry of Cyano Group*; Rappoport, Z., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1970.
16. Mowry, D.T. *Chem. Rev.* **1948**, *42*, 250.
17. Sosnovsky, G.; Krogh, J. A. *Synthesis* **1978**, 703.

18. Miller, M.; Loudon, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 126.
19. Fizet, C.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3187.
20. Olah, G. A.; Keumi, T. *Synthesis* **1979**, 112.
21. Sosnovsky, G.; Krogh, J. A. ; Umhoefer, S. G. *Synthesis* **1979**, 722.
22. Saednya, A. *Synthesis* **1982**, 190.
23. Wang, E.-C.; Lin, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4047.
24. Sampath Kumar, H.M.; Subba Reddy, B.V.; Tirupathi Reddy, P.; Yadav, J.S. *Synthesis* **1999**, 586.
25. Talukdar, S.; Hsu, J.-L.; Chou, T.-C.; Fang, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1103.
26. Fizet, C.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3187.
27. Miller, M.; Loudon, G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 126.
28. Biswanath Das, Madhusudhan, P.; Venkataiah, B. *Synlett* **1999**, 1569.
29. Srinivas, V.N.S.; Bolla Reddy, E.; Biswanath Das *Synlett* **2002**, 625.
30. Liebscher, J.; Hartmann, H. *Synthesis*, **1979**, 241.
31. Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis*, **1984**, 275.
32. Gronowitz, S. *Thiophenes and its derivatives*, John Wiley and Sons, **1986**, *44*, part 2, 656.
33. Gompper, R. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 537.
34. Hartke, K.; Meissner, F. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 875.
35. Kirsch, G. *Thèse d'Etat*, Université de Metz **1985**, 50.
36. Aadil, M.; Kirsch, G. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1993**, *82*, 91.
37. Aadil, M. *Thèse de 3^{ème} cycle*, Université de Metz **1992**, 90.
38. Fiesselmann, H. *Angew. Chem.* **1959**, 377.
39. Breliet, J.; Teste, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2289.
40. Gewalt, K.; Hain, U.; Schindler, E. E. Ger. Pat. 146,952 **1981** ; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 150416r.
41. Wang, Z.; Neidlein, R.; Krieger, C. *Synthesis* **2000**, 255.
42. Mekheimer, R. A.; Ahmed, E. K. ; El-Fahham, H. A.; Kamel, L. H. *Synthesis* **2001**, 97.
43. Kirsch, G.; Cagniant, D.; Cagniant, P. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 443.
44. Fiesselmann, H. German Offew 3,662,834 **1962** ; *Chem. Abstr.* **1962**, *32*, 1226.
45. Huddleston, P. R.; Barker, J. M. *Synth. Comm.* **1979**, *9*, 731.
46. Bermand, C. *Thèse de 3^{ème} cycle*, Université de Metz **1999**, 110.
47. Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. *J. Org. Reactions* **1967**, *15*, 1.
48. Allinger, Nakazaki, Zalkow *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4074.
49. Rapoport, Campion *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2239.

50. Leonard, Swann, Figueras *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4620.
51. Hilton, O'Donnell, Reed, Robertson, Rusby *J. Chem. Soc.* **1936**, 423.
52. Adlerova, Protiva *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1959**, 24, 1268.
53. Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Acidic and Basic Reagents*, John Wiley and Sons **1999**, 342.
54. Brown, C. A. *Synthesis* **1975**, 326.
55. Tsuji, J.; Hashiguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2955.
56. Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Acidic and Basic Reagents*, John Wiley and Sons **1999**, 292.
57. Wang, Y.; Ma, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 725.
58. Neyer, G.; Ugi, I. *Synthesis* **1991**, 743.
59. Dieckmann, W. *Ann.* **1901**, 317, 48.
60. Dieckmann, W. *Ann.* **1901**, 317, 78.
61. Dieckmann, W. *Ann.* **1901**, 317, 93.
62. Bouveault, Locquin *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1908**, 3, 432.
63. Guha, Ranganathan *Ber.* **1936**, 69, 1199.
64. Clemo, Ormston, Ramage *J. Chem. Soc.* **1931**, 3185.
65. Yanina, Rubtsov *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, 29, 485 ; *Chem. Abstr.* **1959**, 53, 21957e.
66. Yanina, Rubtsov *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, 30, 526 ; *Chem. Abstr.* **1960**, 54, 24708g.
67. Geissman, T. A.; Cho, A. K. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 41.
68. Winstein, S.; Sonnenberg, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3235.
69. Johnson, W.S.; Bannister, B.; Pappo, R.; Pike, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6354.
70. Robinson, B. *The Fischer indole synthesis*, John Wiley and Sons **1982**.
71. Martarello, L.; Joseph, D.; Kirsch, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 22, 2941.
72. Iwanowicz, E.J.; Lau, W.F.; Lin, J.; Roberts, D.G.M.; Seiler, S.M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1339.
73. Da Settimo, A.; Marini, A.M.; Primofiore, G.; Da Settimo, F.; Salerno, S.; La Motta, C.; Pardi, G.; Ferrarini, P.L.; Mori, C. *J. Het. Chem.* **2000**, 37, 379.
74. Mackman, R.L.; Katz, B.A.; Breitenbucher, J.G.; Hui, H.C.; Verner, E.; Luong, C.; Liu, L.; Sprengeler, P.A. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3856.
75. Martarello, L.; Kirsch, G.; Wierzbicki, M. *Het. Commun.* **1995**, 51.
76. Martarello, L.; Joseph, D.; Kirsch, G. *Heterocycles* **1996**, 43, 367.
77. Royer, H.; Joseph, D.; Prim, D.; Kirsch, G. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1239.
78. Pausacker, K.H.; Schubert, C.I. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1384.

79. Fieser, L.F.; Kennelly, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1611.
80. Prim, D. *Thèse de 3^{ème} cycle*, Université de Metz **1994**, 181.
81. Gewald, K. *Z. Chem* **1961**, *1*, 349.
82. Gewald, K. *Z. Chem* **1962**, *2*, 305.
83. Gewald, K.; Schinke, E.; Boettcher, H. *Ber.* **1966**, *99*, 94.
84. Gewald, K.; Schinke, E. *Ber.* **1966**, *99*, 2712.
85. Pinto, I. L.; Jarvest, R.L.; Serafinowska, H.T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1597.
86. Traven, V.F.; Saharuk, I.I.; Kravtchenko, D.V.; Makarov, I.G. *Heterocyclic Commun.* **1999**, *5*, 379.
87. Hentschel, Von M.; Gewald, K. *J. Prakt. Chem.* **1974**, *316*, 878.

Annexe : Publications

Regioselective Nucleophilic Aromatic Substitution: Unexpected Results in the Thiophene Series

Evelyne Migianu^a, Damien Prim^{a, b*}, Gilbert Kirsch^a

^a Groupe de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Laboratoire de Chimie Organique, Université de Metz, Ile du Saulcy, F-57045 Metz Cedex, France

E-mail: prim@sciences.univ-metz.fr

^b Laboratoire de Synthèse Organique et Organométallique, Université Paris VI, UMR – CNRS 7611, Tour 44-45, 1^{er} étage, 4, place Jussieu, F-75252 PARIS Cedex 05, France

E-mail: prim@ccr.jussieu.fr

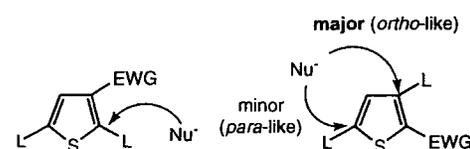
Received 19 January 2000

Abstract: The present study points out the unconventional behaviour of thiophene ring bearing two leaving groups and a weak electron withdrawing moiety towards nucleophilic attack. The S_NAr using secondary amines shows an unexpected regioselectivity: the *para*-like adduct is produced as the major isomer for the first time. The influence of several reaction conditions on the selectivity observed is investigated.

Key words: aminothiophene, nucleophilic aromatic substitution, regioselectivity

Nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) is generally limited to activated aromatic species. Indeed, the presence of one or several electron withdrawing groups (EWG) is a primary requirement for S_NAr reactions which mainly proceeds according to the well described addition-elimination mechanism.¹⁻⁴

Since the pioneering work of Steinkopf in 1934,⁵ much attention has been focused on S_NAr on electron rich heterocycles such as thiophenes. Synthesis of alkyl,⁶ alkoxy,⁷⁻¹¹ alkylthio,^{10,12-13} and aminothiophenes^{8,10,12,14-18} have been developed successfully. However, most of these papers are dealing with thiophene substituted by only one leaving group. Surprisingly, to the best of our knowledge, few examples of S_NAr on a thiophene skeleton bearing two leaving groups have been reported.¹⁹⁻²⁴ The selectivity obtained depends on the position of the EWG. As shown in Scheme 1, when the EWG is located in position 3 of the heterocycle, nucleophilic attack only occurs at the *ortho*-like position.²¹⁻²⁴ When the EWG occupies the position 2, the nucleophilic displacement of the leaving group L afforded mainly a mixture of *ortho*- and *para*-like substituted products.²²



Scheme 1

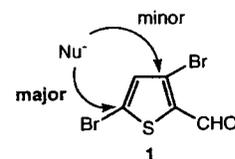
The *ortho*-like product is isolated as major or sole isomer. Noteworthy, in one particular case,⁵ modification of the reaction conditions causes the inversion of the observed *ortho* selectivity. One can rationalise the selectivity of nucleophilic aromatic substitution at the thiophene ring: in the thiophene series, in contrast to benzene, preference is given for substitution at the *ortho*-like position to the EWG vs the *para*-like. Two factors may explain this selectivity:

- a less symmetrical aromatic structure of the thiophene which may favour addition on the double bond substituted by the EWGs.

- less steric effects between two neighbouring substituents, due to the geometry of the five-membered ring by comparison with benzene.

In addition, these selectivity studies have been realized with a nitro group as EWG, no data are available with other EWG.

We report herein the first non classical selectivity in S_NAr at thiophenes substituted by two leaving groups (Figure). Interestingly, we discovered that the debromoamination of 3,5-dibromothiophene-2-carboxaldehyde **1** afforded the unexpected *para*-like product **2** as major isomer. In addition, a weak EWG such as the carboxaldehyde moiety is used in S_NAr selectivity studies for the first time. We also investigated the influence of several reaction conditions on the *ortho*- vs *para*-like ratio. The results clearly show that the selectivity we obtained, is independent on the reaction conditions.



Figure

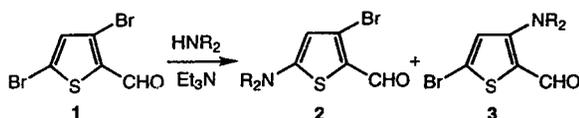
We examined the behaviour of thiophene **1** in the amination process. As recently described, amination of bromothiophene-2-carboxaldehydes can be readily obtained in aqueous medium by using an excess of the reacting

Table 1 Comparison of 4-H chemical shifts for compounds **2**, **3**, 5-*N,N*-dialkyl-aminothiophene-2-carboxaldehyde **4** and 3-*N,N*-dialkylaminothiophene-2-carboxaldehyde **5**.

Entry	Amine	4-H		3
		4	2	
1	Morpholine	6.12	2a 6.11	3a 6.82
2	Piperidine	6.06	2b 6.03	3b 6.76
3	(CH ₃) ₂ NH	5.93	2c 5.92	3c 6.65
4	BnNHCH ₃	6.02	2d 5.97	3d 6.68

amine or a combination of a secondary amine and triethylamine. As both bromine atoms are susceptible to be replaced by the nucleophile, we used the combination of a secondary amine and triethylamine.¹⁷⁻¹⁸

When morpholine and triethylamine were reacted with thiophene **1**, as expected, a mixture of two aminothiophenes **2** and **3** was produced (Scheme 2).²⁵ The 3,5-dimorpholinothiophene-2-carboxaldehyde theoretically accessible through two iterative S_NAr at compound **1**, was never observed under the reaction conditions used. The presence of a first electron-donating group as in compound **2** or **3**, can explain the decreasing ability of the aromatic ring to undergo a second nucleophilic attack. The nucleophilic displacement of a bromine atom by piperidine, *N,N*-dimethylamine and *N*-methylbenzylamine afforded a similar mixture of compounds **2** and **3**.

**Scheme 2**

In order to determine the **2** : **3** ratios, assignments of both aromatic and carboxaldehyde proton signals have been established (Table 1). In a mixture of compounds **2** and **3**, the ¹H NMR spectrum shows two signals corresponding to 4-H. Depending on the amino substituent, the chemical shifts ranged between 5.92 and 6.11 for one singlet and 6.65 and 6.82 for the second (in deuteriochloroform). As reported earlier in the thiophene series by Gronowitz,²⁶⁻²⁸ an upfield shift is observed for hydrogen atoms neighbouring an electron donating group. The aromatic proton of both compounds **2** and **3** showed an upfield shift by comparison with the starting thiophene **1**. Discrimination between compounds **2** and **3** was achieved with regards to the chemical shifts of the 4-H of 3- and 5-*N,N*-dialkylaminothiophene-2-carboxaldehyde (Table 1). As these two compounds were obtained from the parent 5-bromo or 3-bromo derivatives, the position of the amino group and the chemical shift of 4-H was undoubtedly assigned.¹⁷⁻¹⁸

Table 1 clearly shows similar chemical shifts for 4-H between **2** and 5-*N,N*-dialkylaminothiophene-2-carboxaldehyde **4** on one hand and **3** and 3-*N,N*-dialkylaminothiophene-2-carboxaldehyde **5**. Remarkably, when the amino group is located in the α position to sulfur (compound **2**), a large downfield shift of 0.71 to 0.73 ppm is observed for 4-H with regards to the β-position (compound **3**).

Due to this large difference of chemical shift between the aromatic proton of **2** and **3**, the determination of their ratio has been realised using ¹H NMR. Surprisingly, in contrast to other studies, compounds **2**, resulting from a nucleophilic attack at the *para*-like position, were obtained as major isomers (Table 2). With all secondary amines tested, compounds **2** were obtained in a 2.5 to 5 fold excess in comparison to **3**.

Table 2 Synthesis of **2** and **3** by S_NAr of **1** with secondary amines.

Amine	Ratio 2 : 3	Yield 2 (%)
Morpholine	71 : 29	42
Piperidine	74 : 26	31
(CH ₃) ₂ NH	81 : 19	28
BnNHCH ₃	80 : 20	46

In all cases, compounds **2a**, **2b**, **2c** and **2d** were isolated by chromatography on silica gel in 42, 31, 28 and 46% yield respectively. Unfortunately, the isomeric aminothiophenes **3** were only obtained as a mixture with the regioisomer **2**.

Since the reactions conditions may affect the regioselectivity we observed with weakly activated thiophene **1**, we explored the influence of solvent, temperature and concentration of the reactants on the **2** : **3** ratio. The amination was performed as described above with a combination of the reacting amine and triethylamine in water and in two organic polar (DMF) and apolar (benzene) solvents at three different temperatures (110 °C, 85 °C and 50 °C). This study was carried out using morpholine, a mildly nucleophilic and basic amine (Table 3).

Table 3 Determination of the ratio 1: 2: 3 by ¹H NMR

Entry	Solvent	100°C	85°C	50°C	
		2 : 3 (h) ^a	2 : 3 (h) ^a	1 : 2	3 (48h) 2 : 3
1	Water	72 : 28 (4)	75 : 25 (22)	58 : 31 : 11	74 : 26
2	DMF	77 : 23 (6)	82 : 18 (28)	70 : 22 : 8	73 : 27
3	Benzene		76 : 24 (240)	100 : 0 : 0	-
4	Water ^b	79 : 21 (4)	nd	nd	nd
5	Water ^c	74 : 26 (5)	nd	nd	nd
6	Water ^d	71 : 29 (6)	nd	nd	nd

^aTime for full conversion. ^bPerformed with excess of morpholine.

^cReaction mixture diluted 10 fold. ^dReaction mixture diluted 50 fold.

We first compared the effect of the solvents at the same temperature on the 2 : 3 ratio (Table 3, entries 1-3). At 110 °C, the reaction was complete in only 4h in water whereas 6h were needed in DMF. The 2 : 3 ratio showed a similar 3 : 1 proportion of *para*-like against the *ortho*-like adduct. Likewise at 85 °C, times for full conversion were longer in DMF than in water (28h against 22h). In non polar solvent (benzene), 240h were required to ensure completion of the nucleophilic substitution. As above, the 2 : 3 ratio were around 3 to 4: 1.

As expected, at 50 °C, after 48h, no amination product was observed in benzene. As for the reaction in DMF and in water, the rates greatly decreased, but only 58% of the starting material was observed in water against 70% in DMF. The 2 : 3 ratio was still around 3: 1.

The rate increase that we observed for reactions performed in water by comparison to organic solvents are in full agreement with the observation made by Lelievre²⁹⁻³¹ that *S_NAr* with amines are accelerated under aqueous conditions. Whatever solvent and temperature, the *para*-like product 2 is obtained as the major isomer.

When the concentration of the reacting secondary amine was increased (entry 4) to 3 equivalents, no significant variation of the 2 : 3 ratio was observed. This proved that the amine : substrate 1 ratio had no effect on the regioselectivity.

Dilution of the reaction mixture (entries 5-6) induces a small increase in the reaction times, but again does not affect the 2 : 3 ratio.

The *ortho vs para*-like rate is assumed to be strongly dependent on the nucleophile but also on the leaving group, the arene and the reaction conditions.^{4,32} As the 2 : 3 ratio is independent on the reaction conditions (solvent, temperature, concentration of the reactants and dilution), variations of the reactivity of the intermediate σ -complex due to the replacement of the nitro group by a less EWG such as carboxaldehyde can partly explain the unexpected regioselectivity that we observed. In addition, earlier correlation studies concerning measurements of nucleophilic amination rates in the thiophene series excluded the bromine atoms, as this leaving group shows peculiar behav-

our.²⁴ The unexpected regioselectivity observed is therefore in full agreement with other reports describing the tendency for a nucleophile to attack the position α to sulfur even if a leaving group occupies the β position.^{3, 32-34}

In conclusion, our results point out that the presence of two bromine atoms and a weak EWG, strongly modifies the reactivity of the thiophene ring towards neutral nucleophiles. As a result, an unexpected regioselectivity was obtained. The *para*-like adduct is produced as the major isomer for the first time. Although the reaction temperature plays a major role in the rate increase, it does not affect the *ortho vs para*-like ratio. Moreover, we have shown that the *ortho vs para*-like ratio remain unchanged whatever the reaction conditions are.

References and Notes

- Galli, C.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7140.
- Bunnett, J. F. *Tetrahedron*. **1993**, *49*, 4477.
- Orvik, J. A.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *90*, 2417.
- F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement*, Ed. VCH, N-Y., **1991**.
- Steinkopf, W.; Jacob, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *513*, 281.
- Makosza, M. *Synthesis* **1991**, 103.
- Doddi, G.; Poretti, A.; Stegel, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 97.
- Dell'Erba, C.; Novi, M.; Guanti, G.; Spinelli, D. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 327.
- Terrier, F.; Chatrousse, A. P.; Paulmier, C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1634.
- Puschmann, I.; Erker, T. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1323.
- Terrier, F.; Chatrousse, A. P.; Paulmier, C.; Schaal, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2911.
- Arnone, C.; Consiglio, G.; Frenna, V.; Spinelli, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3093.
- Kada, R.; Knoppova, V.; Kovac, J.; Balag, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *45*, 2360.
- Arnone, C.; Consiglio, G.; Frenna, V.; Mezzina, E.; Spinelli, D. *J. Chem. Res. (S)* **1993**, 440; *(M)* **1993**, 2949.
- Spinelli, D.; Consiglio, G.; Noto, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4038.
- Spinelli, D.; Consiglio, G.; Noto, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 1325.
- Prim, D.; Kirsch, G.; Nicoud, J.-F. *Synlett* **1998**, 383.

- (18) Prim, D.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6511.
- (19) Spinelli, D.; Consiglio, G.; Noto, R.; Corrao, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 620.
- (20) Spinelli, D.; Consiglio, G.; Noto, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 1495.
- (21) Spinelli, D.; Consiglio, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 1495.
- (22) Makosza, M.; Kwast, E. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8339.
- (23) Dell'Erba, C.; Spinelli, D. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 1061.
- (24) Consiglio, G.; Frenna, V.; Amone, C.; Mezzina, E.; Spinelli, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 2187.
- (25) For typical procedure see ref. 17 and 18. The crude product was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane / AcOEt 7:3) to furnish **2c** and **3c**.
2c: R_f : 0.28. IR (KBr) cm^{-1} : 1624. UV/Vis (MeOH) nm (ϵ): 375 (11050). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (s, 6H, NCH_3), 5.91 (s, 1H, 4-H), 9.57 (s, 1H, CHO). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 180.3 (CHO), 165.6 (5-C), 129.3 (3-C), 114.0 (2-C), 106.5 (4-C), 30.2 (NCH_3). Elemental analysis: Calcd for $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrONS}$: C:35.91, H: 3.45, N: 5.98; Found: C: 36.18, H: 3.62, N: 6.15.
- 3c**: $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.19 (s, 6H, NCH_3), 6.64 (s, 1H, 4-H), 9.72 (s, 1H, CHO). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 180.8 (CHO), 155.9 (3-C), 134.5 (5-C), 126.2 (2-C), 119.8 (4-C), 44.1 (NCH_3).
- (26) Hoffman, R. A.; Gronowitz, S. *Arkiv Kemi* **1960**, *16*, 515.
- (27) Hoffman, R. A.; Gronowitz, S. *Arkiv Kemi* **1960**, *16*, 563.
- (28) Gronowitz, S.; Moses, P.; Hörmfeldt, A.-B. *Arkiv Kemi* **1960**, *17*, 237.
- (29) Lelievre, J.; Haddad-Fahed, O.; Gaboriaud, R. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1986**, *82*, 2301.
- (30) Lelievre, J.; Haddad-Fahed, O.; Gaboriaud, R. *J. Phys. Chem.* **1987**, *84*, 449.
- (31) Terrier, F.; Millot, F.; Halle, J.-C.; Schaal, R. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1155.
- (32) Paradisi, C. *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 4, part 2, Trost, B. M. ed., Pergamon Press, Oxford **1991**.
- (33) Illuminati, G.; Stegel, F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, *34*, 306.
- (34) Melander, L. *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 1400.

Article Identifier:

1437-2096,E;2000,0,04,0459,0462,ftx,en;G01200ST.pdf

Synthesis of New Thieno[*b*]azepinediones from α -Methylene Ketones

Evelyne Migianu, Gilbert Kirsch*

Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Faculté des Sciences, Université de Metz, Ile du Saulcy, 57045 Metz Cedex, France

Fax +33(3)87315333; E-mail: kirsch@sciences.univ-metz.fr

Received 25 January 2002

Dedicated to Dr. E. Bisagni for his contribution to medicinal chemistry

Abstract: New substituted 6,7-dihydro-4*H*-thieno[3,2-*b*]azepine-5,8-diones were synthesized in seven steps, starting from substituted α -methylene ketones, via 3-aminothiophene-2-carboxylic acid alkyl esters.

Key words: heterocycles, thieno[*b*]azepinediones, α -methylene ketones, 3-aminothiophene-2-carboxylic acid alkyl esters

Benzoazepinediones and their heterocyclic analogues are interesting compounds because they are precursors of potential antitumor molecules such as paullones **1**, reported by Kunick and co-workers over the last decade (Figure 1).¹⁻³

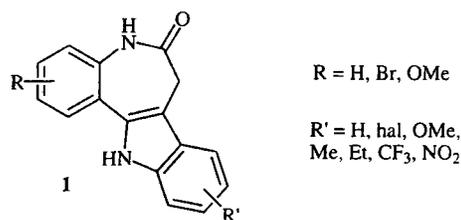
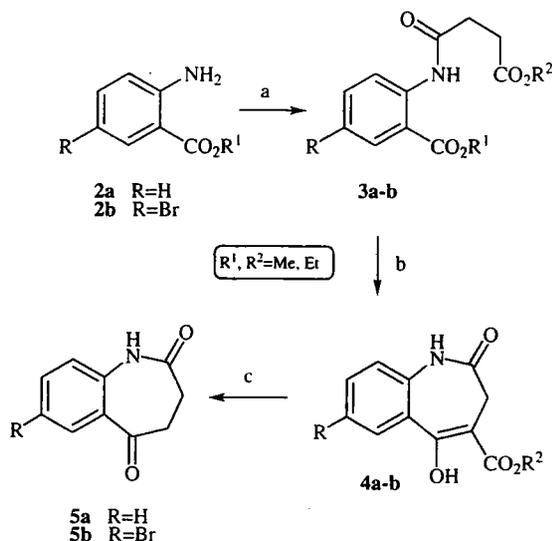


Figure 1 The structure of paullones **1**

In 1991, Kunick⁴ described for the first time the synthesis of benzoazepinediones **5** from alkyl 2-aminobenzoates **2** (Scheme 1). Diesters **3** were prepared by the reaction of amines **2** with a 3-chlorocarboxylpropionic acid alkyl ester. The Dieckmann reaction from **3** using potassium hydride furnished compounds **4**. Heating **4** in wet dimethyl sulfoxide yielded benzoazepinediones **5**.

To our knowledge, Kunick's report⁴ is the only reference available in the literature regarding the preparation of a thieno[*b*]azepinedione. The 5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-thieno[3,2-*b*]azepine-5,8-dione (**6**) (Figure 2) was obtained from the 3-aminothiophene-2-carboxylic acid methyl ester in three steps in 33% yield, using the experimental conditions shown in Scheme 1.

We present here the synthesis of new thieno[*b*]azepinediones substituted on the thiophene ring. Starting materials were the corresponding substituted 3-aminothiophene-2-



Scheme 1 Reagents and conditions: (a) ClCO(CH₂)₂CO₂R², CaCO₃, toluene; (b) KH, toluene, DMF; (c) H₂O, DMSO

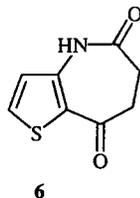
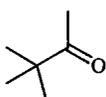
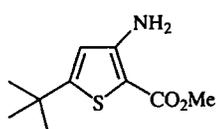
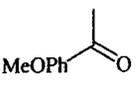
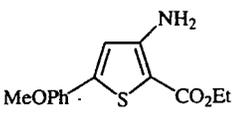
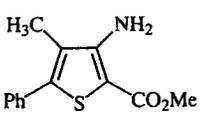
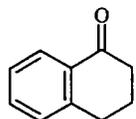
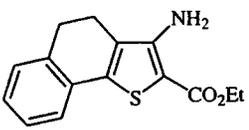


Figure 2 The structure of 5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-thieno[3,2-*b*]azepine-5,8,dione (**6**)

carboxylic acid alkyl esters, prepared from α -methylene ketones.

α -Methylene ketones **7** led to β -chloroacroleins **8** by a Vilsmeier-Haack-Arnold reaction, using phosphorus oxychloride and DMF⁵ (Scheme 2). They were obtained in good to excellent yields and used without further purification in the next step (Table 1). The corresponding oximes were prepared by reacting **8** with hydroxylamine hydrochloride in DMF.⁶ The oximes were dehydrated by refluxing in acetic anhydride to give the β -chloroacrylonitriles **9** in moderate to good yields. Condensation of β -chloroacrylonitriles **9** with alkyl thioglycolate (R = Me, Et) in a basic medium, in a mixture of the appropriate alcohol and tetrahydrofuran yielded 3-aminothiophene-2-carboxylic acid alkyl esters **10** in moderate to excellent yields.⁷

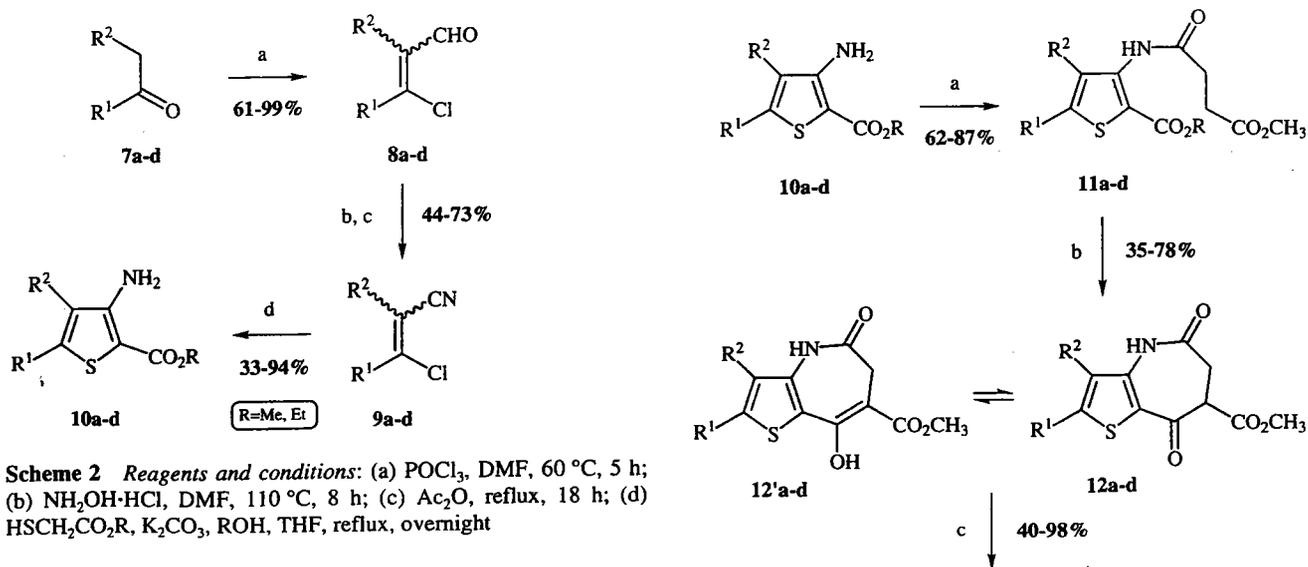
Table 1 Preparation of β -Chloroacroleins **8**, β -Chloroacrylonitriles **9** and Thiophenes **10**

Entry	Ketone 7	Yield (%)		Thiophene 10	Yield (%)
		8	9		
a		61 ^a	73 ^a		94 ^a
b		72 ^a	50 ^b		33 ^c
c		99 ^a	44 ^a		48 ^a
d		88 ^a	55 ^a		82 ^a

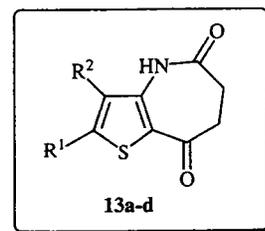
^a Crude product, analytically pure and used without further purification.

^b Product purified by recrystallization in aq EtOH.

^c Product purified by chromatography column using CH₂Cl₂ as eluent.

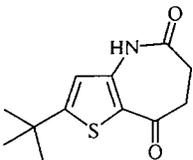
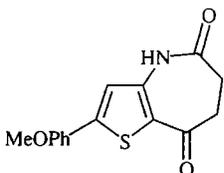
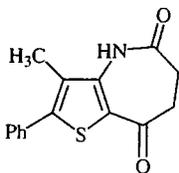
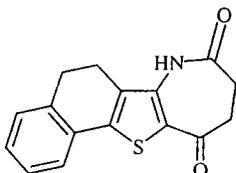


The reaction of 3-aminothiophene-2-carboxylic acid alkyl esters **10** with 3-chloroacryloylpropionic acid methyl ester in the presence of calcium carbonate or potassium carbonate in toluene^{2,4} yielded the corresponding amides **11** (Scheme 3) in good yields (Table 2). The Dieckmann reaction of **11** with a large excess of potassium hydride in a mixture of toluene and DMF gave the cyclized compounds **12** in moderate to good yields.^{2,4} The ¹H NMR spectra indicated that compounds **12** are in equilibrium with the corresponding enolic forms **12'** in DMSO-*d*₆ solution. The proportion of each form was not determined as it changes over time. Nevertheless, it was observed that



Scheme 3 Reagents and conditions: (a) ClCO(CH₂)₂CO₂CH₃, CaCO₃ or K₂CO₃, toluene, reflux, 2 h; (b) KH, toluene, DMF, 80 °C, 3 h, argon; (c) H₂O, DMSO, 140 °C, 4–8 h

Table 2 Preparation of Amides **11**, Compounds **12** and **12'** and Thienoazepinediones **13**

Entry	Yield (%)		Thienoazepinedione 13	Yield (%)
	11	12 and 12'		
a	87 ^a	78 ^a		40 ^a
b	66 ^b	47 ^c		98 ^a
c	67 ^a	35 ^a		98 ^a
d	62 ^b	76 ^a		97 ^a

^a Crude product, analytically pure and used without further purification.

^b Product purified by recrystallization.

^c Product purified by trituration in hot methanol and filtration.

intermediates **12** are usually the existing major form after workup of the reaction mixture.

It should be noted that the thiophene ring in the amides **11b** and **11d** was substituted in position 2 by a carboxylic acid ethyl ester group, whereas 3-chlorocarbonylpropionic acid methyl ester was always used to prepare the amides. Hence, the presence of two different ester groups could involve a transesterification reaction during cyclization with potassium hydride. This phenomenon was not observed for compounds **12b** and **12'b**. However, for derivatives **12d** and **12'd**, the presence of other signals which could correspond to transesterification compounds was noticed in the ¹H NMR spectrum. All the isomers could not be separated in order to be characterized and the dealkoxycarbonylation was carried out on the mixture. By heating compounds **12** in dimethyl sulfoxide–water,^{2,4} the expected 6,7-dihydro-4*H*-thieno[3,2-*b*]azepine-5,8-diones **13** were obtained in moderate to excellent yields.

In conclusion, we have described a synthesis of new substituted 6,7-dihydro-4*H*-thieno[3,2-*b*]azepine-5,8-diones

in seven steps from α -methylene ketones via 3-aminothiophene-2-carboxylic acid alkyl esters. These thieno[*b*]azepinediones and all intermediates of this synthesis, prepared in acceptable yields, were usually obtained analytically pure and no further purification was needed.

KH was purchased from Acros. β -Chloroacroleins⁵ and β -chloroacrylonitriles⁶ were prepared according to literature procedures. Melting points were determined on a Stuart SMP3 melting point apparatus and are uncorrected. IR spectra were performed on a Mattson 3000 FTIR spectrometer. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a AC Bruker 250 MHz spectrometer in CDCl₃ or DMSO-*d*₆. Mass spectra were performed on a Hewlett-Packard 5971 A GC-MS spectrometer.

3-Aminothiophenes **10**; General Procedure

β -Chloroacrylonitriles **9** (0.109 mol) were dissolved in a mixture of the appropriate alcohol (MeOH or EtOH, 170 mL) and THF (30 mL). Then, alkyl thioglycolate (methyl thioglycolate or ethyl thioglycolate, 0.109 mol) was added in one portion with stirring, followed by K₂CO₃ (15.15 g, 0.109 mol) and the reaction mixture was refluxed overnight. After cooling to r.t., the crude mixture was filtered over Celite and the filtrate evaporated to furnish thiophenes **10**.

3-Amino-5-*tert*-butylthiophene-2-carboxylic Acid Methyl Ester (**10a**)

Orange solid; yield: 21.76 g (94%); analytically pure and used without further purification; mp 71–72 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 3.80 (s, 3 H, CO₂CH₃), 5.39 (br s, 2 H, NH₂, D₂O exchangeable), 6.33 (s, 1 H_{thiophene}).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 31.2 [(CH₃)₃], 34.4 (C), 50.5 (CH₃), 97.4 (C), 114.9 (CH), 153.9 (C), 163.3 (C), 164.6 (C=O).

GC-MS: *m/z* (%) = 213 (59), 198 (100).

3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)thiophene-2-carboxylic Acid Ethyl Ester (**10b**)

Orange solid; yield: 5.01 g (33%); purified by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂ as eluent; mp 148–150 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 4.31 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 5.45 (br s, 2 H, NH₂, D₂O exchangeable), 6.67 (s, 1 H_{thiophene}), 6.91 (d, 2 H_{phenyl}, *J* = 8.7 Hz), 7.52 (d, 2 H_{phenyl}, *J* = 8.7 Hz).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 (CH₃), 55.3 (OCH₃), 60.0 (CH₂), 114.3 (2 CH), 114.5 (CH), 116.2 (C), 126.2 (C), 127.2 (2 CH), 149.0 (C), 154.3 (C), 160.3 (C), 164.6 (C=O).

3-Amino-4-methyl-5-phenylthiophene-2-carboxylic Acid Methyl Ester (**10c**)

Orange oil; yield: 21.44 g (48%); analytically pure and used without further purification.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.21 (s, 3 H, CH₃), 3.60 (s, 3 H, CO₂CH₃), 7.35–7.44 (m, 5 H_{phenyl}), NH₂ signal not present in the spectrum.

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 18.6 (CH₃), 52.6 (CH₃), 128.6 (C), 128.9, 129.0, 129.1 (5 CH), 129.8 (C), 130.0 (C), 130.3 (C), 135.1 (C), 161.5 (C=O).

GC-MS: *m/z* (%) = 247 (35), 174 (100).

3-Amino-4,5-dihydronaphtho[1,2-*b*]thiophene-2-carboxylic Acid Ethyl Ester (10d)

Orange solid; yield: 20.73 g (82%); analytically pure and used without further purification; mp 114–115 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 2.60 (m, 2 H, CH₂), 3.00 (m, 2 H, CH₂), 4.33 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 5.43 (br s, 2 H, NH₂, D₂O exchangeable), 7.22–7.23 (m, 3 H_{arom}), 7.38–7.41 (m, 1 H_{arom}).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 (CH₃), 20.8 (CH₂), 28.3 (CH₂), 60.0 (CH₂), 123.6 (CH), 126.7 (C), 127.1 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (C), 130.6 (C), 135.5 (C), 141.2 (C), 151.7 (C), 164.9 (C=O).

GC-MS: *m/z* (%) = 273 (100), 226 (54).

Amides 11; General Procedure

A solution of 3-chlorocarbonylpropionic acid methyl ester (17.33 g, 0.115 mol) in toluene (50 mL) was added dropwise to a stirred and cooled (0 °C) suspension of the appropriate substituted 3-aminothiophene-2-carboxylic acid alkyl ester **10** (0.096 mol) and CaCO₃ (19.19 g, 0.192 mol) or K₂CO₃ (26.50 g, 0.192 mol) in toluene (200 mL). The reaction mixture was allowed to stand at that temperature for an additional 15 min. After warming to r.t. gradually, the mixture was refluxed for 2–3 h (progress of the reaction was monitored by TLC) and then filtered to remove the inorganic salts. The filtrate was evaporated to give amides **11**.

5-*tert*-Butyl-3-(3-methoxycarbonylpropionylamino)thiophene-2-carboxylic Acid Methyl Ester (11a)

Orange solid; yield: 27.24 g (87%); analytically pure and used without further purification; mp 66–68 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.74 (br s, 4 H, CH₂CH₂), 3.71 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.86 (s, 3 H, CO₂CH₃), 7.91 (s, 1 H_{thiophene}), 10.23 (br s, 1 H, NH, D₂O exchangeable).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 28.9 (CH₂), 31.7 (CH₂), 31.8 [(CH₃)₃], 35.2 (C), 51.7 (CH₃), 51.9 (CH₃), 107.0 (C), 117.6 (CH), 144.4 (C), 164.5 (C), 164.9 (C=O), 168.9 (C=O), 172.8 (C=O).

3-(3-Methoxycarbonylpropionylamino)-5-(4-methoxyphenyl)thiophene-2-carboxylic Acid Ethyl Ester (11b)

Orange crystals; yield: 3.45 g (66%); purified by recrystallization from MeOH; mp 112–113 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 2.77 (s, 4 H, CH₂CH₂), 3.72 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 4.36 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 6.92 (d, 2 H_{phenyl}, *J* = 8.9 Hz), 7.60 (d, 2 H_{phenyl}, *J* = 8.9 Hz), 8.26 (s, 1 H_{thiophene}), 10.30 (br s, 1 H, NH, D₂O exchangeable).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (CH₃), 28.9 (CH₂), 31.9 (CH₂), 51.8 (CH₃), 55.3 (OCH₃), 60.9 (CH₂), 108.2 (C), 114.4 (2CH), 117.1 (CH), 126.0 (C), 127.5 (2CH), 145.0 (C), 149.8 (C), 160.5 (C), 164.4 (C=O), 169.0 (C=O), 172.8 (C=O).

3-(3-Methoxycarbonylpropionylamino)-4-methyl-5-phenylthiophene-2-carboxylic Acid Methyl Ester (11c)

Orange oil; yield: 1.87 g (67%); analytically pure and used without further purification.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.16 (s, 3 H, CH₃), 2.61–2.70 (m, 2 H, CH₂), 2.88–2.97 (m, 2 H, CH₂), 3.68 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.85 (s, 3 H, CO₂CH₃), 7.41–7.51 (m, 5 H_{phenyl}), NH signal not present in the spectrum.

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 12.1 (CH₃), 28.6 (CH₂), 33.1 (CH₂), 51.8 (CH₃), 52.3 (CH₃), 126.0 (C), 128.8, 128.9, 129.1 (5CH), 133.2 (C), 133.3 (C), 140.9 (C), 144.3 (C), 161.3 (C=O), 172.8 (C=O), 173.7 (C=O).

3-(3-Methoxycarbonylpropionylamino)-4,5-dihydronaphtho[1,2-*b*]thiophene-2-carboxylic Acid Ethyl Ester (11d)

Yellow needles; 2.52 g (62%); purified by recrystallization from toluene; mp 151–152 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 2.76–2.78 (m, 6 H, CH₂CH₂ + CH₂), 2.87–2.90 (m, 2 H, CH₂), 3.72 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.35 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 7.23–7.26 (m, 3 H_{arom}), 7.39–7.40 (m, 1 H_{arom}), 9.21 (br s, 1 H, NH, D₂O exchangeable).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (CH₃), 24.1 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.1 (CH₂), 31.4 (CH₂), 51.8 (CH₃), 61.0 (CH₂), 113.3 (C), 123.4 (CH), 127.0 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 130.5 (C), 134.0 (C), 136.3 (C), 141.8 (C), 142.1 (C), 163.7 (C=O), 169.8 (C=O), 172.8 (C=O).

Compounds 12 and 12'; General Procedure

A solution of the appropriate amide **11** (15.5 mmol) in anhyd toluene (40 mL) and DMF (6 mL) was added dropwise to a stirred and cooled (0 °C) suspension of potassium hydride (3.73 g, 93.1 mmol) in anhyd toluene (30 mL) under argon, and the reaction mixture was allowed to stand at that temperature for an additional 30 min. After warming to r.t. gradually, the mixture was heated at 80 °C for 3 h (progress of the reaction was monitored by TLC). The mixture was hydrolysed slowly at 0 °C with AcOH (7 mL) and filtered after addition of H₂O (60 mL).

For compounds **12b** and **12'b**: the obtained residue constituted a mixture of the two isomers **12b** and **12'b**.

For the rest: the filtrate was extracted with Et₂O (3 × 50 mL). The organic layers were combined, washed with brine (100 mL), dried (Na₂SO₄) and evaporated to give a mixture of the two isomers **12** and **12'**.

2-*tert*-Butyl-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-*b*]azepine-7-carboxylic Acid Methyl Ester (12a) and 2-*tert*-Butyl-8-hydroxy-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thieno[3,2-*b*]azepine-7-carboxylic Acid Methyl Ester (12'a)

Orange paste; yield: 11.50 g (78%); used without further purification. A small sample was purified by trituration in hot MeOH and filtration to give a beige solid; mp 194–195 °C.

IR (KBr): 1563 (C=O), 1603 (C=O), 1634 (C=O), 1687 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.32 [s, C(CH₃)₃, **12a**], 1.35 [s, C(CH₃)₃, **12'a**], 2.98–3.05 (m, CH₂, **12a** + CH₂, **12'a**), 3.66 (s, CO₂CH₃, **12a**), 3.81 (s, CO₂CH₃, **12'a**), 4.06 (m, CH **12a**), 6.69 (s, H_{thiophene}, **12'a**), 6.70 (s, H_{thiophene}, **12a**), 10.73 (br s, NH **12a** + NH **12'a**, D₂O exchangeable), 12.22 (br s, OH **12'a**, D₂O exchangeable).

2-(4-Methoxyphenyl)-5,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-*b*]azepine-7-carboxylic Acid Methyl Ester (12b) and 8-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thieno[3,2-*b*]azepine-7-carboxylic Acid Methyl Ester (12'b)

Yellow solid; yield: 1.35 g (47%); purified by trituration in hot MeOH and filtration; mp 226–228 °C.

IR (KBr): 1567 (C=O), 1605 (C=O), 1630 (C=O), 1697 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.03–3.10 (m, CH₂, **12b** + CH₂, **12'b**), 3.68 (s, CO₂CH₃, **12b**), 3.82 (s, CO₂CH₃, **12'b** + OCH₃, **12b** + OCH₃, **12'b**), 4.12 (m, CH **12b**), 7.04–7.10 (m, 2 H_{phenyl}, **12b** + 2 H_{phenyl}, **12'b** + H_{thiophene}, **12b** + H_{thiophene}, **12'b**), 7.61–7.65 (m, 2 H_{phenyl}, **12b** + 2 H_{phenyl}, **12'b**), 10.88 (br s, NH **12'b**, D₂O exchangeable), 10.90 (br s, NH **12b**, D₂O exchangeable). OH **12'b** signal not present in the spectrum.

3-Methyl-5,8-dioxo-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-b]azepine-7-carboxylic Acid Methyl Ester (12c) and 8-Hydroxy-3-methyl-5-oxo-2-phenyl-5,6-dihydro-4H-thieno[3,2-b]azepine-7-carboxylic Acid Methyl Ester (12'c)

Yellow solid; yield: 242 mg (35%); analytically pure and used without further purification; mp 202–203 °C.

IR (KBr): 1589 (C=O), 1639 (C=O), 1655 (C=O), 1673 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.18 (s, CH_3 12c), 2.22 (s, CH_3 12'c), 3.08 (m, CH_2 12c + CH_2 12'c), 3.70 (s, CO_2CH_3 12c), 3.83 (s, CO_2CH_3 12'c), 4.15 (m, CH 12c), 7.52 (m, 5 H_{phenyl} 12c + 5 H_{phenyl} 12'c), 10.40 (br s, NH 12c + NH 12'c, D_2O exchangeable), OH 12'c signal not present in the spectrum.

8,11-Dioxo-5,7,8,9,10,11-hexahydro-6H-12-thia-7-azanaphtho[2,1-a]azulene-10-carboxylic Acid Methyl Ester (12d) and 11-Hydroxy-8-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-12-thia-7-azanaphtho[2,1-a]azulene-10-carboxylic Acid Methyl Ester (12'd)

Yellow solid; yield: 4.19 g (76%); analytically pure and used without further purification; mp 178–179 °C.

IR (KBr): 1560 (C=O), 1601 (C=O), 1644 (C=O), 1681 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.80 (m, CH_2 12d + CH_2 12'd), 2.93 (m, CH_2 12d + CH_2 12'd), 3.08 (m, CH_2 12d + CH_2 12'd), 3.69 (s, CO_2CH_3 12d), 3.83 (s, CO_2CH_3 12'd), 4.14 (m, CH 12d), 7.32 (m, 3 H_{arom} 12d + 3 H_{arom} 12'd), 7.45 (m, 1 H_{arom} 12d + 1 H_{arom} 12'd), 10.31 (br s, NH 12'd, D_2O exchangeable), 10.56 (br s, NH 12d, D_2O exchangeable), 12.34 (br s, OH 12'd, D_2O exchangeable).

Thienoazepinediones 13; General Procedure

The cyclized compounds 12 and 12' (11 mmol) were dissolved in DMSO (40 mL) and the solution was heated at 90 °C. H_2O (0.11 mol, 2 mL) was added in one portion and the reaction mixture was heated at 140 °C for 4–8 h (progress of the reaction was monitored by TLC). At r.t., the mixture was poured into iced H_2O (50 mL). If a precipitate appeared (compounds 13a, 13b and 13d), it was filtered off to give the expected thienoazepinediones 13. Otherwise, the mixture was extracted with EtOAc (3 \times 100 mL). The organic layers were combined, washed with H_2O (50 mL) and brine (50 mL), dried (Na_2SO_4) and evaporated to give the expected thienoazepinedione 13c.

2-tert-Butyl-6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-b]azepine-5,8-dione (13a)

Brown solid; 3.58 g (40%); analytically pure without further purification; mp 248–249 °C.

IR (KBr): 1643 (C=O), 1679 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.32 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.74 (s, 4 H, CH_2CH_2), 6.70 (s, 1 $\text{H}_{\text{thiophene}}$), 10.65 (br s, 1 H, NH, D_2O exchangeable).

^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 30.4 (CH_2), 31.5 [$(\text{CH}_3)_3$], 34.9 (C), 35.2 (CH_2), 118.5 (CH), 121.1 (C), 141.7 (C), 165.5 (C), 173.0 (C=O), 190.8 (C=O).

2-(4-Methoxyphenyl)-6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-b]azepine-5,8-dione (13b)

Pale brown solid; yield: 980 mg (98%); analytically pure without further purification; mp 282–284 °C.

IR (KBr): 1632 (C=O), 1672 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.79 (m, 4 H, CH_2CH_2), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 7.06 (d, 2 H_{phenyl} , J = 8.7 Hz), 7.09 (s, 1 $\text{H}_{\text{thiophene}}$), 7.62 (d, 2 H_{phenyl} , J = 8.7 Hz), 10.77 (br s, 1 H, NH, D_2O exchangeable).

^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 30.3 (CH_2), 35.1 (CH_2), 55.5 (OCH_3), 114.9 (2CH), 117.6 (CH), 121.8 (C), 124.8 (C), 127.3 (2CH), 142.5 (C), 150.5 (C), 160.6 (C), 172.9 (C=O), 190.6 (C=O).

3-Methyl-2-phenyl-6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-b]azepine-5,8-dione (13c)

Brown solid; yield: 124 mg (98%); analytically pure without further purification; mp 219–220 °C.

IR (KBr): 1634 (C=O), 1682 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.18 (s, 3 H, CH_3), 2.80–2.85 (m, 4 H, CH_2CH_2), 7.51 (m, 5 H_{phenyl}), 9.99 (br s, 1 H, NH, D_2O exchangeable).

^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 13.0 (CH_3), 30.3 (CH_2), 36.0 (CH_2), 124.1 (C), 127.9 (C), 128.9 (2 CH), 129.1 (CH), 129.2 (2 CH), 133.3 (C), 140.9 (C), 145.5 (C), 173.2 (C=O), 191.4 (C=O).

5,6,9,10-Tetrahydro-7H-12-thia-7-azanaphtho[2,1-a]azulene-8,11-dione (13d)

Yellow solid; 3.30 g (97%); analytically pure without further purification; mp 281–283 °C.

IR (KBr): 1631 (C=O), 1678 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.81 (m, 6 H, 3 CH_2), 2.92 (m, 2 H, CH_2), 7.33 (m, 3 H_{arom}), 7.49 (m, 1 H_{arom}), 10.16 (br s, 1 H, NH, D_2O exchangeable).

^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 21.1 (CH_2), 27.7 (CH_2), 30.4 (CH_2), 35.7 (CH_2), 123.6 (C), 123.7 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (C), 131.1 (C), 135.8 (C), 139.7 (C), 142.9 (C), 173.2 (C=O), 191.2 (C=O).

Acknowledgement

We are grateful to the Ligue contre le Cancer de la Région Lorraine for financial support.

References

- (1) Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 297.
- (2) Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E. A.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2909.
- (3) Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Jalluri, R. K.; Sausville, E. A.; Leost, M.; Meijer, L. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 567.
- (4) Kunick, C. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, *324*, 579.
- (5) Arnold, Z.; Zemlicka, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2385.
- (6) Sampath Kumar, H. M.; Subba Reddy, B. V.; Tirupathi Reddy, P.; Yadav, J. S. *Synthesis* **1999**, 586.
- (7) Wang, Z.; Neidlein, R.; Krieger, C. *Synthesis* **2000**, 255.