



HAL
open science

**Nouvelle approche vers la synthèse de l'acide
5-(-2-oxo-2,3-dihydro-1H-thiéno[3,4-d]imidazol-4-yl)
pentanoïque (la tétradéhydrobiotine)**

Lalla Aïcha Ba

► **To cite this version:**

Lalla Aïcha Ba. Nouvelle approche vers la synthèse de l'acide 5-(-2-oxo-2,3-dihydro-1H-thiéno[3,4-d]imidazol-4-yl) pentanoïque (la tétradéhydrobiotine). Autre. Université Paul Verlaine - Metz, 2007. Français. NNT : 2007METZ045S . tel-01752694

HAL Id: tel-01752694

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752694>

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>

THESE

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

Mention : Chimie Moléculaire

Par

Lalla Aïcha BA

Nouvelles approches vers la synthèse de l'acide 5-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-thiéno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanoïque (tétradéhydrobiotine)

Soutenue le 30 Octobre 2007 devant la commission d'examen

Rapporteurs :

P. METZNER

Professeur à l'Université de Caen

F. OUTURQUIN

Professeur à l'Université de Rouen

Membres du jury :

S. OBERWINKLER-MARCHAIS

**Docteur-Chercheur à l'Université de la Sarre,
Saarbrücken**

Y. EL-AHMAD

**Docteur-Chercheur Senior- Sanofi-Aventis,
Vitry-sur-Seine**

A. DEFOIN

**Chargé de recherche-CNRS à l'Université de
Haute Alsace**

G. KIRSCH

**Professeur à l'Université de Metz
(Directeur de thèse)**

Ecole Doctorale Lorraine de Chimie et Physique Moléculaire

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Gilbert Kirsch sans qui je ne me serais pas orientée vers des études de chimie. Merci de m'avoir accueilli dans votre laboratoire.

Je remercie aussi le Docteur Eric Battaglia de l'équipe de biologie du laboratoire, pour sa collaboration à l'élaboration de ce sujet de thèse.

Je remercie également les Professeurs Patrick Metzner et Francis Outurquin pour avoir accepté de juger ce travail. Et aussi le Docteur Sandrine Oberwinkler-Marchais, Monsieur Albert Defoin et particulièrement le Docteur Youssef El-Ahmad pour avoir accepté de faire partie du jury.

J'associe à ces remerciements Monsieur Pierre Seck, merci pour votre présence et votre intérêt.

Je remercie aussi mes amis et collègues les Docteurs Alain Comel, Stephanie Hesse, Evelyne Migianu, Geoffroy Sommen, Jérôme Husson, Dan Bernardi, Stephanie Etienne, Juan Carlos Rodriguez, Agathe Begouin, Thomas Kaminski, Fabien Dufour, Mlle Elodie Chenot, Messieurs David Thomae, Louis Pergo, Claude Zalata, Cyril Herbivo, Eric Perspicace sans oublier Madame Véronique Poddig, Estelle Banazak, Rizlaine ElHilali et Jean Philippe Herfeld.

Abréviations

A

AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
AcONa	Acétate de sodium
ATP	Adénosine triphosphate

B

(Boc) ₂ O	di- <i>tert</i> -butyle carbamate
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium

C

CCl ₄	Tétrachlorure de carbone
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CHCl ₃	Chloroforme
CH ₃ COCl	Chlorure d'acétyle
CoA	Coenzyme A

D

Da	Dalton, 1 Da= 1,67.10 ⁻²⁴ g
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène
DMAP	4-(N,N-Diméthyl)aminopyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde

E

éq.	Equivalent
Et	Ethyle
Et ₂ O	Ether diéthylique
Et ₃ N	Triéthylamine
EtOH	Ethanol

H

HMPA	Héxaméthyle phosphoramide
Hz	Hertz

M

Me	Méthyle
----	---------

P

ppm	Partie par million
Pi	Pyrophosphate

T

THF	Tétrahydrofurane
-----	------------------

Sommaire

Introduction	1
I- La biotine	1
II- Rôle de coenzyme	2
III- Le cycle de la biotine	3
IV- Biosynthèse de la biotine	5
V- Utilisation de la biotine en analyse biochimique	6
V-1 Avidine-Streptavidine/Biotine	6
V-2 Marquage des protéines	7
V-2-1 La biotinylation	8
<i>a-Agents de biotinylation</i>	8
<i>b-Degré de biotinylation</i>	11
V-2-2 Marquage par photoaffinité	12
V-2-3 Avantages et inconvénients	13
But du travail	16
Stratégie de synthèse	17
Présentation des chapitres	18
Chapitre I : Mise au point bibliographique sur la synthèse de la tétradéhydrobiotine et des thiénoimidazolones	19
I- La biotine : un challenge académique et industriel	19
II- La tétradéhydrobiotine dans la synthèse de la biotine	21
II-1 Selon Cheney et Pienning (1945)	21
II-2 Selon Nishimura et Imoto (1962)	23
II-3 Selon Fabrichnyi et al. (1965)	25
II-4 Selon Vogel et Rossy (1981)	26
II-5 Selon Zav'yalov (1973), Taguchi (1974)	27
II-6 Selon Morán (1990)	28
II-7 Selon Paulmier (1997)	29
Chapitre II : Essais de synthèse utilisant la bibliographie	31
I- Synthèse de l'acide 2'-oxo-3,4-imidazolido-2-thiophènevalérique	31
I-1 Du δ -bromovalérate d'éthyle à l'acide α -chloropimélique 34	31
I-2 De l'acide α -chloropimélique 34 au 4-amino-5-(5-méthoxy-5-oxopentyl)-3-thiophénecarboxylate de méthyle 39	34
I-3 Vers la tétradéhydrobiotine selon Cheney et Pienning	38
II- Conclusion	41
Considérations Générales sur la partie expérimentale	43
Partie expérimentale	45
Chapitre III : La tétradéhydrobiotine au départ de l'hydantoïne	53
I- Introduction et stratégies de synthèse	53
II- La N,N'-dibenzylhydantoïne	55

III- Application de la méthode de Fiesselmann pour accéder à la thiénoimidazolone 2b.	56
.....	
III-1 Synthèse thiophénique de Fiesselmann.	56
III-2 Synthèse du 1,3-dibenzyl-5-(hydroxyméthylène)-2,4-imidazolidinedione 43.	58
III-3 Tentative de synthèse du noyau thiophénique par la méthode de Fiesselmann via l'intermédiaire 42.	61
IV- Thiénoimidazolone à partir de la β-chlorovinylcétone de l'hydantoïne.....	62
IV-1 Synthèse du 1,3-dibenzyl-5-(chlorométhylène)-2,4-imidazolidinedione 46	64
IV-2 Tentative de synthèse du noyau thiophénique selon Hauptmann	66
V- Synthèse du thiophène selon la méthode de Paal-Knorr	71
V-1- Protection de l'hydroxyméthylène cétone 43.	72
V-2 Tentative de synthèse du 1,3-dibenzyl-4,5-bis(méthoxyméthylène)-2-imidazolidinone 50.	72
VI- Synthèse et étude de la réactivité du composé 51	74
VI-1 Bibliographie	74
VI-2 Synthèse du composé 51	74
VI-3 Synthèse de thiéno[2,3-d]imidazolone 52	77
VI-5 Synthèse de sélénolo[2,3-d]imidazolone 54	79
VI-4 Essai de synthèse d'imidazo[4,5-d]isoxazol-5-one 56	80
VI-5 Essai de synthèse d'imidazo[4,5-c]pyrazol-5-one 58	83
VII- Conclusion	84
Partie expérimentale	85
Chapitre IV : La tétradéhydrobiotine au départ du thiophène	97
I- Introduction et Stratégies de synthèse.....	97
II- Synthèse à partir du 3,4-diaminothiophène.	98
II-1 Synthèse du 3,4-diaminothiophène 59	98
II-2 Essai d'introduction de la chaîne valérique.....	100
II-2-1 Protection des amines	103
II-2-2 Action de l'anhydride glutarique	103
II-2-3 introduction de la chaîne latérale via le pent-1-énoate d'éthyle 73	104
III- Synthèse du 3,4-dibromothiophène 60	107
III-1- Etude bibliographique.....	107
III-2 Synthèse du 2,3,4,5-tétrabromothiophène 75.	108
III-3 Déhalogénéation du tétrabromothiophène 75	109
IV- Synthèse de dérivés 3,4-diaminothiophène par couplage catalysé au cuivre à partir de 60.....	110
IV-1 Etude bibliographique.....	110
IV-2 Introduction de la benzylamine	114
V- Synthèse de dérivés thiénoimidazolones par couplage catalysé au cuivre.....	117
V-1 Etude bibliographique	117
V-2 Couplage avec l'urée.....	120
V-3 Couplage avec des dérivés de l'urée	121
V-3-1- La diphénylurée	121

V-3-2 La dibenzylurée	122
VI- Conclusion	125
Partie expérimentale	127
Chapitre V : Accès à la tétrahydrobiotine par construction du thiophène suivie de celle de l'imidazolone	135
I- Introduction et stratégie de synthèse	135
II- Synthèse du 3,4-diamino-2-carbométhoxythiophène 80	136
III- Synthèse du 3-amino-5-<i>tert</i>-butyl-2-carbométhoxythiophène 82b.....	139
III-1 Synthèse du 3-chloro-4,4-diméthylpent-2-éanal au départ de la pinacolone	140
III-2 Synthèse du 3-chloro-5,5-diméthyl-2-héxénonitrile 90 via l'oxime 89.....	141
III-3 Synthèse du thiophène 82b à partir du nitrile 90	142
IV- Introduction d'une fonction amine en position 4 du 3-amino-5-<i>tert</i>-butyl-2-carbométhoxythiophène 82b	146
IV-1 Par réduction d'un groupement NO ₂	146
IV-1-1 Nitration du N-acétyl-3-amino-5- <i>tert</i> -butyl-2- carbométhoxythiophène 91	146
IV-1-2 Essai de déprotection du composé 92 par transfert du groupement alkyle.	147
IV-2 Par une réaction de couplage	148
IV-2-1 Bromation du 3-amino-5- <i>tert</i> -butyl-2-carbométhoxythiophène 82b.....	148
IV-2-2 Réactions de couplage	149
V- Essai de synthèse utilisant le couplage de McMurry	151
V-1 Introduction.....	151
V-2 Synthèse de dérivé 3,4-diaminothiophène par couplage de McMurry	154
V-2-1 Synthèse du diamide 96	154
V-2-2 Couplage de McMurry.....	155
<i>a- Catalyse au titane</i>	155
<i>b-Catalyse au samarium</i>	156
<i>c- Catalyse au zirconium</i>	157
VI- Conclusion	158
Partie expérimentale	161
Conclusion et Perspectives	173
Résumé	175
Summary.....	175
Références	177

Publication: Ba, L.A.; Kirsch, G.; Castello, J. Synthesis of new thieno[2,3-*d*]imidazolones from hydantoin; *ARKIVOC* **2007**, *x*, 374.

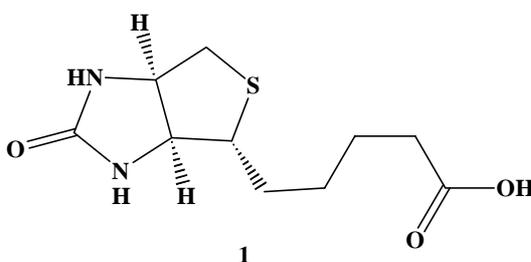
Introduction

I- La biotine

Appartenant à la famille des vitamines B, la biotine **1** est une molécule hydrosoluble aussi appelée vitamine H ou B7, abondante dans le foie et dans le jaune d'œuf d'où elle fût isolée pour la première fois en 1936.

Sa formule empirique fût déterminée en 1941 et sa structure fût établie en 1942 par du Vigneaud et son équipe^{1, 2, 3}.

La biotine est constituée d'un cycle imidazole accolé à un cycle tétrahydrothiophène qui est substitué en α par l'acide valérique.



La première synthèse racémique totale fût décrite en 1943 par des chercheurs de Merck⁴.

En 1966 l'analyse cristallographique aux rayons X établit la configuration absolue de la (+)-biotine naturelle **1**⁵.

La biotine est un groupement prosthétique, c'est-à-dire un coenzyme activateur qui est fortement lié à son enzyme. Elle joue le rôle de coenzyme de carboxylation dans :

- la croissance cellulaire
- la production d'acides gras

¹ duVigneaud, V.; Hofmann, K.; Melville, D. B.; Rachele, J. R. *J. Biol. Chem.* **1941**, *140*, 763.

² duVigneaud, V.; Melville, D. B.; Fokkers, K.; Wolf, D. E.; Mozingo, R.; Keresztesy, J. C. Harris, S. A. *J. Biol. Chem.* **1942**, *146*, 475.

³ Melville, D. B.; Moyer, A. W. ; Hofmann, K. ; duVigneaud, V. *J. Biol. Chem.* **1942**, *146*, 487.

⁴ Harris, J. A.; Wolf, D. E.; Mozingo, R.; Folkers, K. *Science* **1943**, *97*, 447.

⁵ Trotter, J.; Hamilton, Y. A.; *Biochemistry* **1966**, *5*, 713

-le métabolisme des graisses et des acides aminés.

Par ailleurs, sa très grande affinité pour l'avidine et la streptavidine est couramment utilisée en biochimie.

II- Rôle de coenzyme

Sous l'action de la holocarboxylase synthétase, la fonction carboxylique de la biotine réagit avec l'amine en position ϵ de la lysine pour donner des holocarboxylases (Schéma 1).

1). La lysine est présente dans quatre apocarboxylases différentes, qui sont :

- la propionyl CoA apocarboxylase : nécessaire au catabolisme des chaînes latérales d'acides aminés ramifiés.
- la pyruvate apocarboxylase : essentielle à la néoglucogénèse.
- la β -méthyle crotonyle CoA : nécessaire au catabolisme de la leucine.
- l'acétyl CoA apocarboxylase : catalyseur de la première étape de synthèse des acides gras.

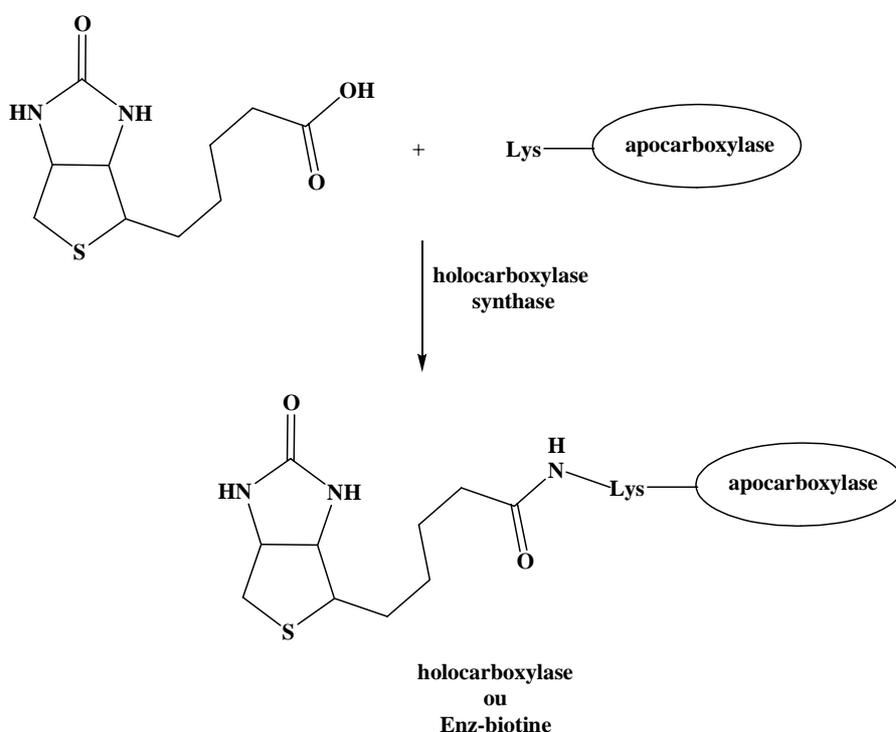


Schéma 1

Une fois la liaison amide formée, la biotine joue le rôle de coenzyme transporteur de groupement CO_2^- . (Schéma 2)⁶

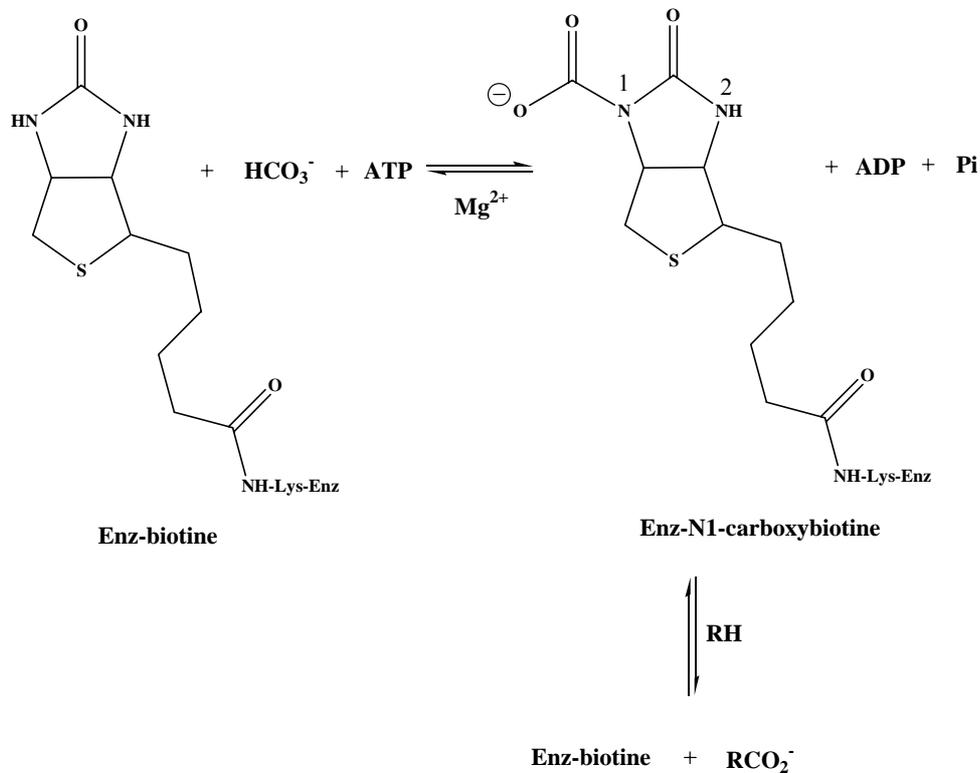


Schéma 2

Ainsi, l'holocarboxylase (Enz-biotine) est activée sous la forme Enz-N1-carboxybiotine par action de HCO_3^- via une réaction $\text{ATP}/\text{Mg}^{2+}$ dépendante. Le substrat (RH) est ensuite carboxylé pour donner RCO_2^- .

III- Le cycle de la biotine

Dans l'intestin, c'est la biotinidase d'origine pancréatique qui libère la biotine, cette enzyme est aussi responsable de l'absorption, du transport et de la réutilisation de la biotine dans l'organisme.

Provenant de l'alimentation, la biotine liée à des protéines subit dans un premier temps l'action de protéases pour donner des peptides biotinylés comme la biocytine (biotine-lysine) (Figure 1). Ces derniers sont pris en charge par la biotinidase pour être hydrolysés et libérer la

⁶ Seki, M. *Medicinal Research Review* **2006**, 26, 434.

biotine. La biotine ainsi libre est absorbée au niveau des vaisseaux pour se retrouver dans la circulation sanguine avant d'être transportée jusqu'aux cellules. Dans les cellules les apocarboxylases se combinent à la biotine pour donner les holocarboxylases.

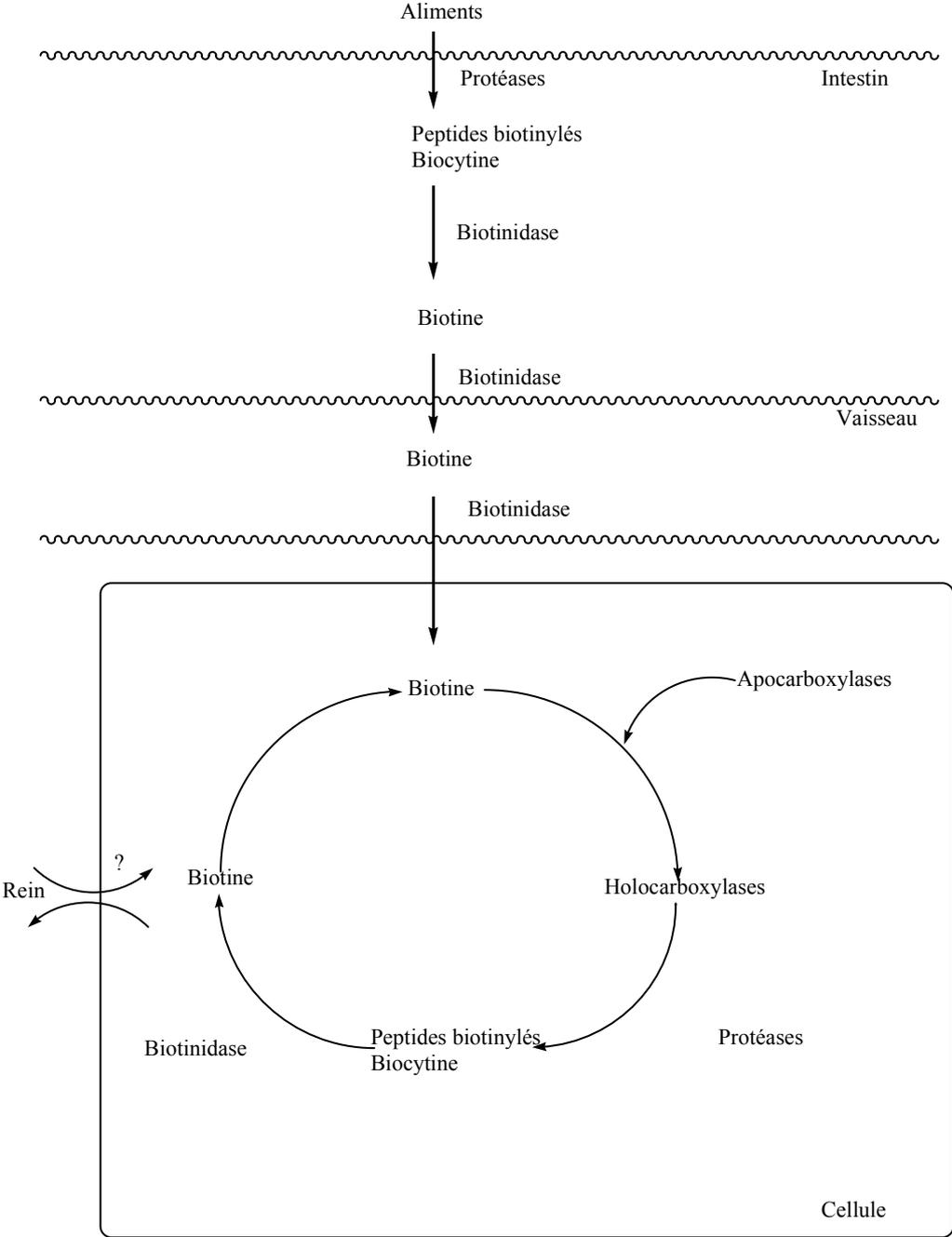


Figure 1 : Le cycle de la biotine

La concentration sanguine de la biotine est aussi régulée par la biotinidase. Ainsi, lorsque cette concentration devient trop élevée, le taux de carboxylases augmente ce qui a pour effet

d'inhiber le transport et la réutilisation de la biotine et entraîne son élimination par voie naturelle.

La biotine produite par les bactéries intestinales n'est pas absorbée et son apport n'est pas assuré quotidiennement par l'alimentation; il est donc nécessaire de la réutiliser. C'est pourquoi il a été proposé que la biotine libérée par la biotinidase soit recyclée dans les reins. Cependant le mécanisme de ce recyclage dans le rein n'est pas encore entièrement élucidé.

Il faut aussi noter qu'une alimentation riche en blanc d'œuf cru, et donc en avidine, inhibe l'absorption intestinal de la biotine ce qui peut entraîner une carence en biotine. Cette carence peut se manifester par une perte de poids, des dermatites et/ou une perte de cheveux.

IV- Biosynthèse de la biotine

La biosynthèse de la biotine décrite dans le Schéma 3 est totalement réalisée par les bactéries :

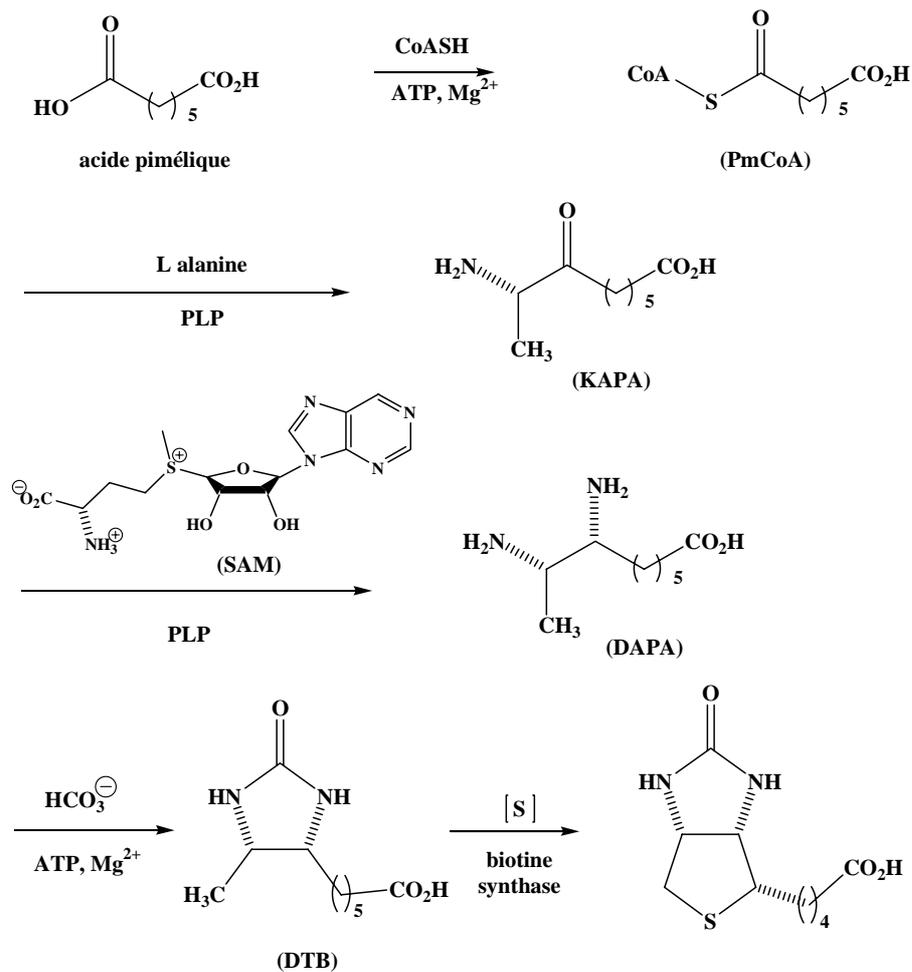


Schéma 3

La première étape de cette biosynthèse consiste en la formation du pimétyl-CoA (PmCoA) par action du coenzyme A sur l'acide pimélique en présence de pimétyl CoA synthase et de ATP/Mg^{2+} comme cofacteur. Ensuite on assiste à une condensation de la L-alanine sur l'acide activé PmCoA pour former l'acide 7-oxo-8-aminopélargonique (KAPA). Cette réaction est catalysée par la KAPA synthase et nécessite du pyridoxal-5'-phosphate (PLP) comme cofacteur. L'étape suivante est la formation de l'acide 7,8-diaminopélargonique (DAPA), catalysé par la DAPA synthase en présence de PLP. Dans cette réaction le donneur de groupement amine est la S-adénocyl-L-méthionine (SAM). La cyclisation de la DAPA en déthiobiotine (DTB) est, elle, catalysée par la DTB synthase. Cette enzyme nécessite du HCO_3^- , de l'ATP et du Mg^{2+} . La dernière étape qui consiste en l'introduction d'un atome de soufre pour former le cycle tétrahydrothiophène se fait via la biotine synthase.

V- Utilisation de la biotine en analyse biochimique

V-1 Avidine-Streptavidine/Biotine

La très grande affinité de la biotine pour l'avidine et pour son homologue structural, la streptavidine, est très exploitée en biochimie.

L'avidine est une glycoprotéine présente dans le blanc d'œuf, mais aussi dans les tissus de volatiles, de reptiles et d'amphibiens. Elle est constituée de fractions glucidiques liées à des fractions protéiniques. Comme toutes les glycoprotéines leurs constituants glucidiques se répartissent en quatre groupes différents :

- les oses avec les pentoses comme le xylose et avec les hexoses comme le D-mannose, le D-galactose et très rarement le D-glucose.
- les 6-déoxyhexoses avec le L-rhamnose (6-déoxy-L-mannose) et le L-fucose (6-déoxy-L-galactose).
- les hexosamines avec la D-glucosamine et la D-galactosamine souvent sous forme N-acétylées.
- les acides sialiques ou dérivés de l'acide neuraminiques.

Du fait de leur position terminale les acides sialiques contribuent grandement à la solubilité de l'avidine dans l'eau. L'avidine est stable dans une large gamme de pH et de température.

L'avidine et la biotine ont une constante d'association supérieure à $10^{15}M^{-1}$, ce qui en fait la constante la plus élevée entre un anticorps et son antigène et rend leur liaison presque irréversible. L'avidine a un poids moléculaire de 67000 Da et est tétramérique. Ainsi chaque sous unité, constituée de 128 aminoacides, dont le poids moléculaire est de 244 Da, peut fixer une molécule de biotine. Mais du fait de ses constituants glucidiques l'avidine peut fixer d'autres constituants cellulaires.

Pour palier ces fixations aspécifiques, la streptavidine isolée de *Streptomyces avidinii*, dont le poids moléculaire est de 60000 Da et qui possède les mêmes propriétés que l'avidine face à la biotine, est aussi utilisée. De structure tétramérique mais ne contenant pas de glucides, la streptavidine est aussi capable de fixer quatre molécules de biotine de manière spécifique et avec une affinité semblable à celle de l'avidine.

La très forte affinité de ces deux molécules avec la biotine est largement exploitée en analyse biochimique comme lors de la purification des protéines par chromatographie d'affinité ou la détection de protéines par Western blot.

V-2 Marquage des protéines

La purification et l'analyse des protéines permettent de déterminer leur structure et leur fonction. Pour analyser les protéines il faut une méthode de détection très fiable qui permet de suivre la protéine cible qui doit être pure ou semipurifiée. La plupart des techniques reposent sur le principe de la reconnaissance antigène-anticorps. Ainsi enzymes, biotine, molécules fluorophores ou encore isotopes radioactifs sont utilisés en biotechnologie via leur conjugaison à des antigènes, à l'avidine, à la streptavidine ou à d'autres protéines.

Tout d'abord il faut noter qu'il existe quatre sites distincts où peut s'effectuer le marquage des protéines.

- Du fait de leur abondance de leur réactivité et de leur distribution à la surface de la protéine les fonctions amines primaires (NH_2) présentes dans les résidus lysine sont des sites de choix pour le marquage de protéines.
- En second viennent les fonctions thiol (SH) qui sont peu abondantes et présentes le plus souvent sous leur forme oxydée disulfure. Elles peuvent être générées soit par réduction des ponts disulfures présents dans les protéines, par modification chimique

de fonctions préexistantes ou par mutation en introduisant des résidus cystéines dans la protéine cible.

- Ensuite nous avons les fonctions acides carboxyliques qui sont aussi abondantes que les amines primaires mais moins réactives.
- Enfin il y a les carbohydrates présents dans les glycoprotéines, leur marquage nécessite d'abord une oxydation pour créer une fonction aldéhyde.

La biotinylation des protéines s'effectue sur ces différentes fonctions ce qui permettra une meilleur détection.

V-2-1 La biotinylation

Une protéine cible donnée peut être marquée par plusieurs molécules de biotine ce qui permet d'augmenter la sensibilité de la détection. Une protéine cible biotinylée peut être fixée via la biotine rapidement et par une forte interaction à l'avidine ou la streptavidine. Cette interaction résiste aux pH extrêmes, aux différents solvants organiques et à la plupart des agents de dénaturation.

a-Agents de biotinylation

Dans le commerce il existe une grande variété de biotine pour biotinyler des protéines en fonction du groupement disponible, à savoir une amine primaire, un thiol, un acide carboxylique ou un carbohydrate.

Ces agents de biotinylation sont aussi appelés biotines activées car la fonction acide de la chaîne valérique est activée pour permettre sa fixation par réaction chimique. Parmi les plus couramment utilisés on peut citer la biotine-NHS qui est activée par une N-hydroxysuccinimide ou la biotinesulfo-NHS activée par une N-hydroxysulfosuccinimide. Ces deux agents réagissent de la même manière avec les amines primaires et permettent une fixation via une liaison amide avec une libération de NHS ou sulfo-NHS. (Schéma 4)

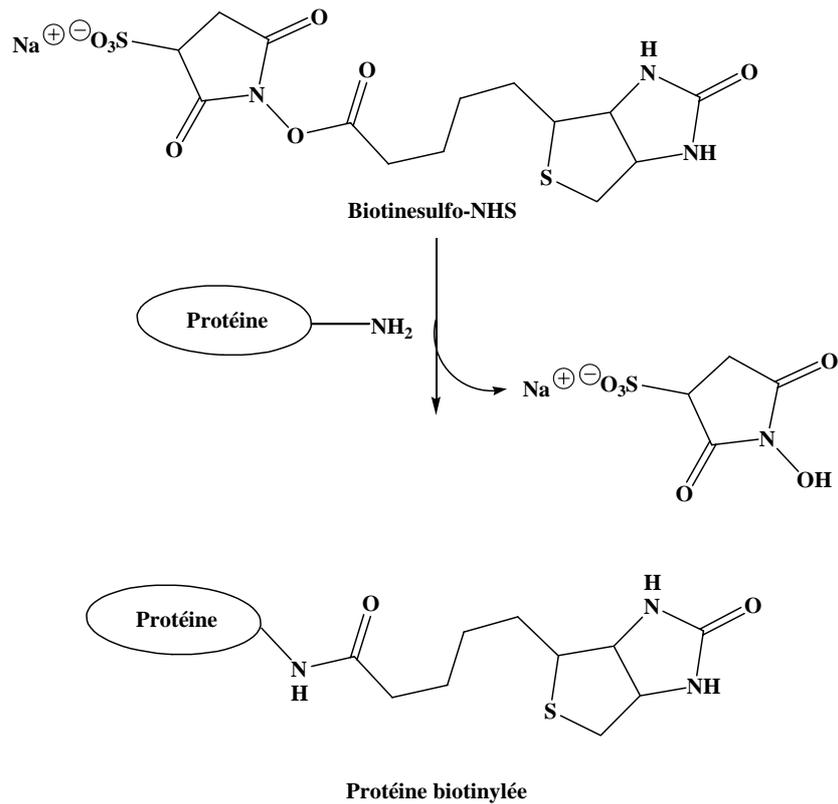


Schéma 4

Ces agents peuvent présenter un bras espaceur qui permet d'éviter toute gêne stérique lors de la fixation.

Les fonctions thiols, qui sont le plus souvent sous leur forme oxydée dans les protéines, sont biotinyllées après réduction par des agents tel que la biotine-HPDP (N-[6-(biotinamido)hexyl]-3'(2'-pyridylthio)propionamide. Ces derniers réagissent en formant une liaison thioéther. (Schéma 5)

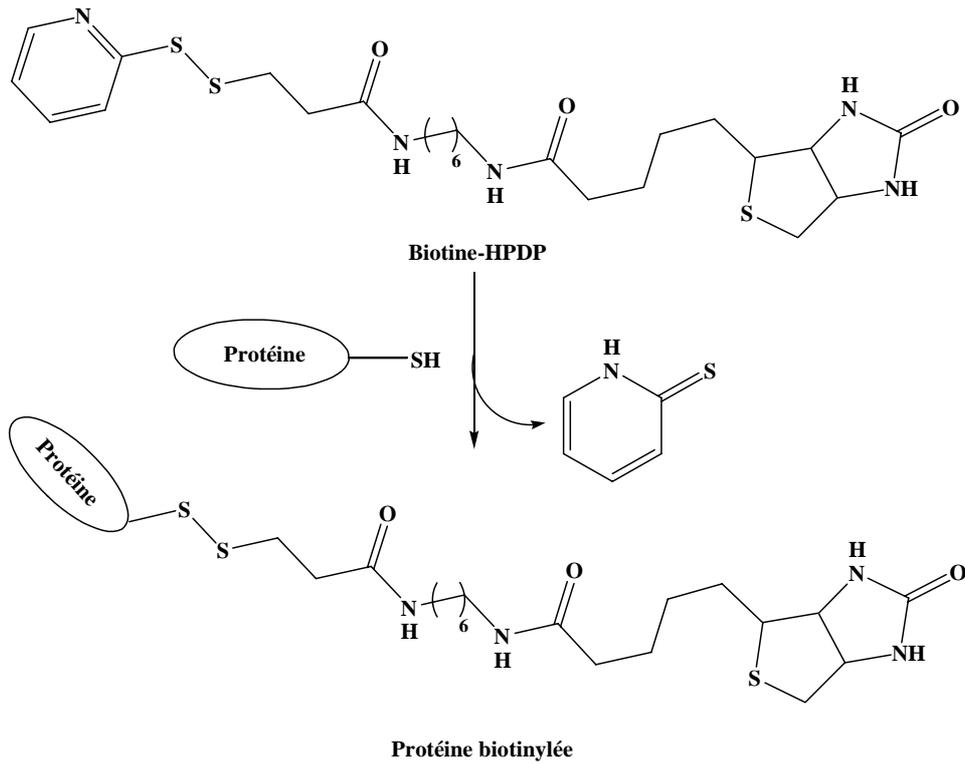


Schéma 5

Les carbohydrates présents dans les glycoprotéines seront oxydés dans un premier temps pour donner des fonctions aldéhydes. Des agents de biotinylation contenant une fonction hydrazide sont ensuite utilisés. Ces derniers en présence des aldéhydes formés génèrent une hydrazone. Parmi ces agents on peut citer la biotine-hydrazide. (Schéma 6)

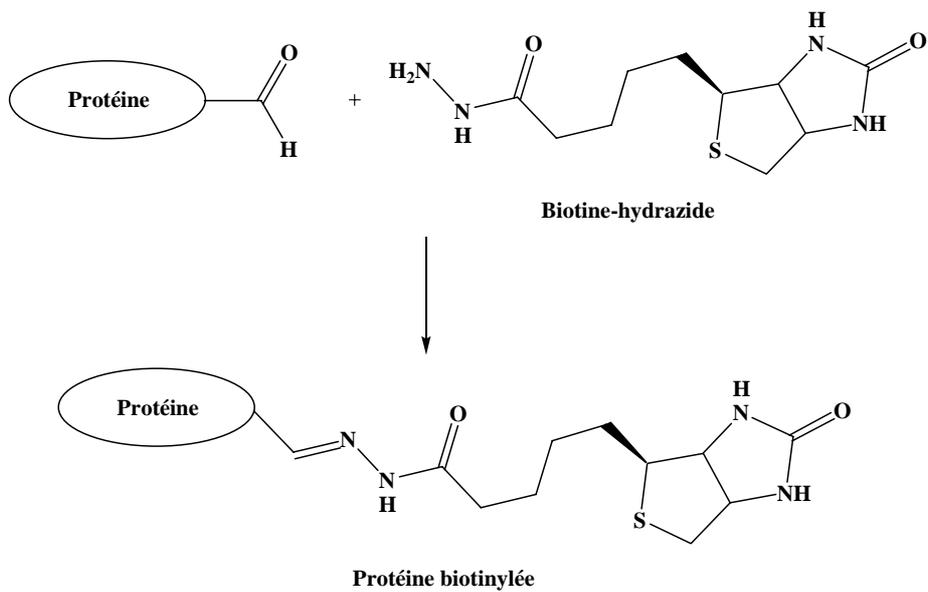


Schéma 6

Comme pour les amines primaires, les fonctions acides carboxyliques présentes au niveau des résidus aspartate et glutamate des protéines réagissent avec des agents présentant une fonction amine pour générer une liaison amide. La biotine-PEO-amine ainsi que la biotine-PEO-LC-amine sont les plus souvent utilisées.

Lorsque la protéine à marquer ne présente pas de manière accessible l'une de ces fonctions précédemment citées, des agents de biotinylation présentant un groupement photoactivable seront privilégiés. Ces derniers sous l'action d'UV réagissent soit par addition au niveau des doubles liaisons soit par insertion au niveau des liaisons hydrogène de la protéine. L'agent le plus utilisé est la biotine-PEO-psolaren.

La biotinylation s'effectue par incubation de la protéine cible avec l'agent de biotinylation approprié. La réaction se fait à pH et température adéquats dans une solution tamponnée. Cette dernière ne doit pas être en compétition avec la protéine à biotinyler, car ceci affecterait l'efficacité de biotinylation qui sera déterminée par la mesure du degré de biotinylation.

b-Degré de biotinylation

La méthode la plus utilisée est celle utilisant l'acide 4'-hydroxyazobenzène-2-carboxylique (HABA).

En absence de biotine, le HABA est capable d'interagir avec l'avidine au niveau des sites de fixation de la biotine avec une constante d'association de 10^{-6} M^{-1} . Une fois fixée à l'avidine le HABA présente une absorption caractéristique à 500 nm avec un coefficient d'extinction (ϵ) de $35,500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. L'ajout progressif de biotine entraîne un déplacement du complexe précédemment formé car l'interaction avidine-biotine à une constante d'association plus grande (10^{15} M^{-1}). (Figure 2) L'absorbance du complexe avidine-HABA diminue proportionnellement à la formation du complexe avidine-biotine. Ainsi la quantité de biotine présente dans la solution peut être mesurée en rapportant la décroissance de l'absorbance du complexe avidine-HABA en fonction de la concentration de biotine ajoutée.

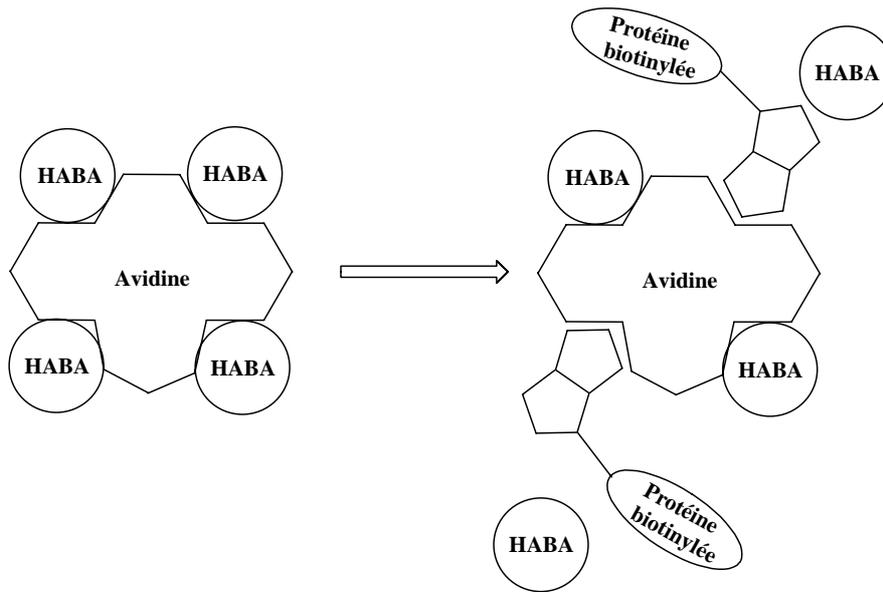


Figure 2 : Déplacement du complexe HABA-Avidine vers Biotine-Avidine.

V-2-2 Marquage par photoaffinité

De nombreuses techniques ont été utilisées pour avoir une meilleure connaissance des complexes ligand-récepteur. De nos jours, le marquage utilisant une sonde constituée de biotine liée à un photophore attaché à un ligand tend à remplacer la technique par marquage radioactif. (Figure 3)

L'incubation de la sonde biotine-photophore-ligand avec le récepteur, suivie d'une irradiation, entraîne la création d'une liaison covalente entre la sonde et le récepteur. Une protéolyse permet de récupérer le complexe avec le fragment d'intérêt. Ce complexe est ensuite purifié par chromatographie d'affinité sur une colonne d'avidine avant d'être révélé par chimiluminescence par fixation à une enzyme tel que la peroxydase de reifort.

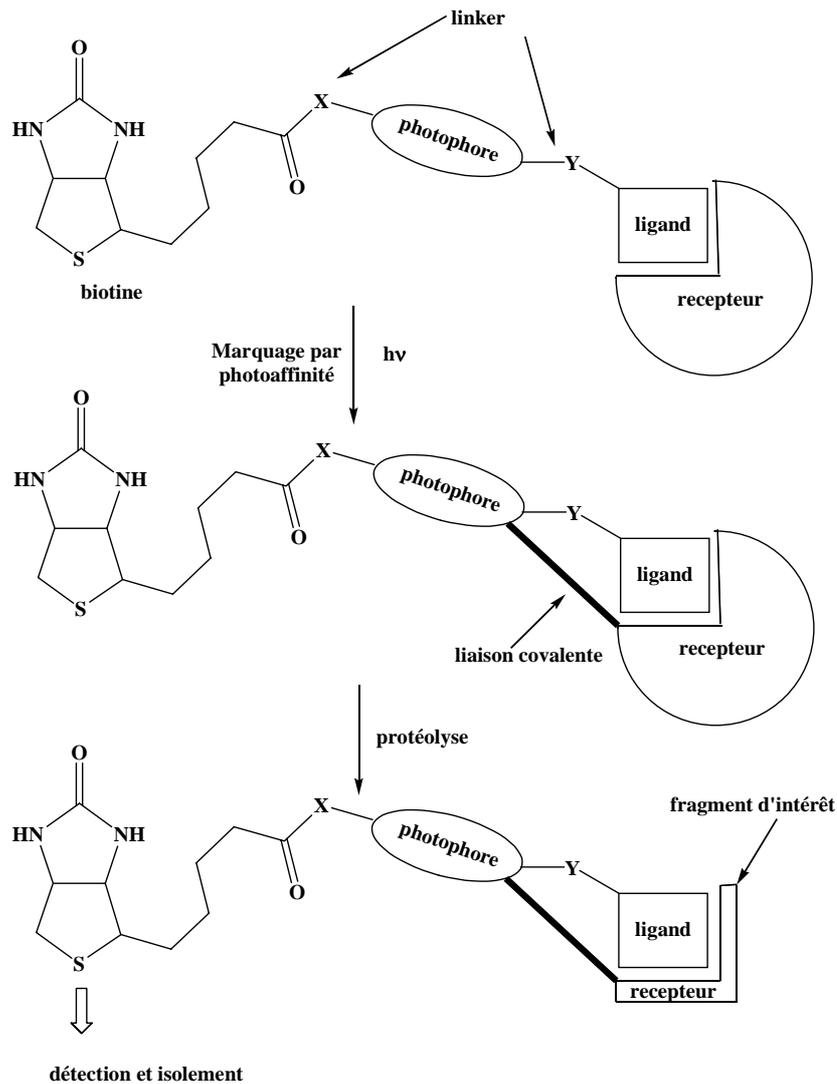


Figure 3 : Marquage par photoaffinité

V-2-3 Avantages et inconvénients

La très forte affinité entre la biotine et l'avidine ou la streptavidine permet de purifier par chromatographie d'affinité sur colonne d'avidine ou streptavidine des protéines biotinylées présentes dans un mélange contenant d'autres protéines.

Le plus souvent, cette affinité exploitée en biochimie, présente un inconvénient suivant l'utilisation recherchée. En effet la rupture de l'interaction avidine/streptavidine-biotine couplée à une protéine d'intérêt pour sa purification implique des conditions de dénaturation peu compatibles avec l'obtention d'une protéine encore native.

Cette dénaturation, causée par un chauffage à de hautes températures ou par l'utilisation de solution à des pH extrêmes, peut intervenir à plusieurs niveaux de la structure de la protéine :

- la structure quaternaire : les sous unités protéiniques peuvent être dissociées et/ou leur arrangement spatial perturbé.
- la structure tertiaire : les liaisons covalentes entre les acides aminés des chaînes latérales, les interactions dipôle-dipôle ainsi que les interactions de Van der Waals peuvent être perturbées.
- la structure secondaire : les protéines perdent la répétition régulière de leur motif ce qui entraîne un enroulage aléatoire des hélices.
- la structure primaire : l'enchaînement des acides aminés par liaisons peptidiques n'est pas perturbé par une dénaturation.

C'est pourquoi depuis une quinzaine d'années plusieurs approches ont été élaborées pour palier cette forte affinité avec :

- l'utilisation de monomères d'avidine ou de streptavidine
- l'utilisation d'agents de biotinylation spécifiques
- la synthèse d'analogues de la biotine présentant une affinité modérée vis-à-vis de l'avidine ou de la streptavidine.

Ces approches permettent la purification de protéines dans leur état natif.

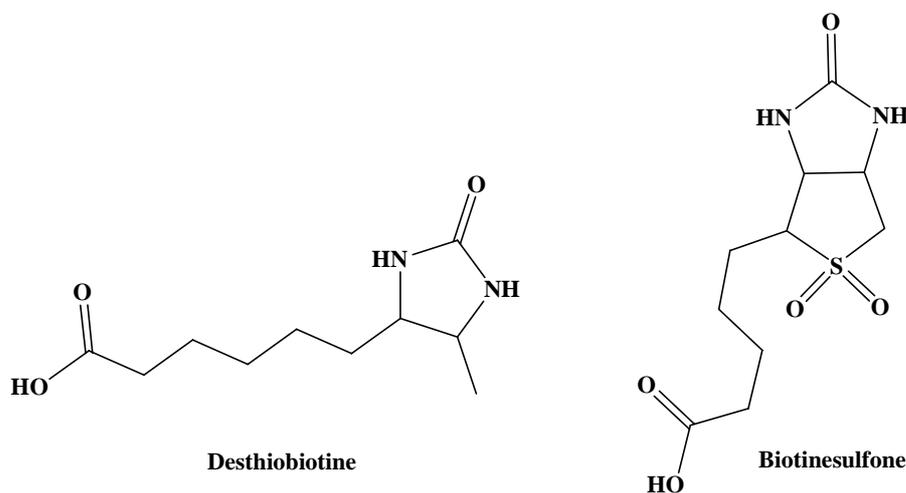
L'utilisation de monomères d'avidine ou de streptavidine, obtenus par action de chlorure de guanidine sur le motif tétramérique⁷, permet de diminuer l'affinité. Récemment

⁷ Avidine-Biotine: A handbook, Pierce. www.piercenet.com

des molécules de streptavidine mutées ont été synthétisées^{8, 9} pour diminuer cette très forte affinité.

Une autre approche consiste en l'utilisation d'agents de biotinylation spécifiques dont le clivage nécessite des réactifs spécifiques. Par exemple la biotine-HPDP, qui réagit avec les fonctions thiol des protéines et génère des ponts disulfures réductibles. Ainsi après lavage, les protéines biotinylées sont éluées avec une solution tampon contenant des agents réducteurs comme du dithiothréitol ou du borohydrure de sodium. Ces derniers vont réduire les ponts disulfures et ainsi permettre le relargage de la protéine cible. Cette technique n'est pas applicable à toutes les protéines car les agents réducteurs peuvent avoir des effets destructeurs sur certaines protéines.

Une autre alternative pour diminuer cette très grande affinité serait l'utilisation d'analogues de la biotine. A cet effet plusieurs études ont été menées sur la synthèse d'analogues et leur utilisation. On peut noter des modifications au niveau de la chaîne valérique de la biotine avec une augmentation et/ou introduction de nouveaux groupements avec comme exemple d'analogue déjà synthétisé la desthiobiotine¹⁰, ou encore la biotine sulfone¹¹.



⁸ Qureshi, M.; Yeung, J.; Wu, S. -C.; Wong, S. -L. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 46422.

⁹ Sano, T.; Cantor, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 3180.

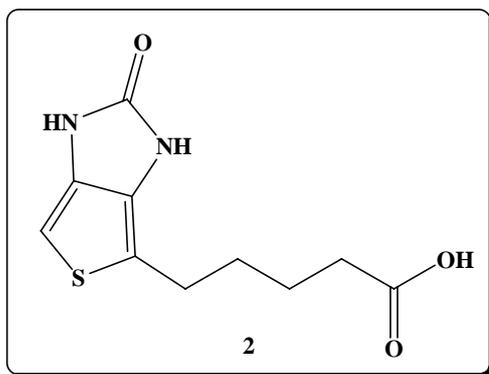
¹⁰ Hirsch, J. D.; Eslamizar, L.; Filanoski, B. J.; Malekzadeh, N.; Haugland, R. P.; Beechem, J. M.; Haugland, R. *P. Anal. Biochem.* **2002**, 308, 343.

¹¹ Oh, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3685.

Dans la même optique de diminuer la très grande affinité avidine/biotine, nous avons choisi la dernière alternative à savoir celle de synthétiser un nouvel analogue de la biotine.

But du travail

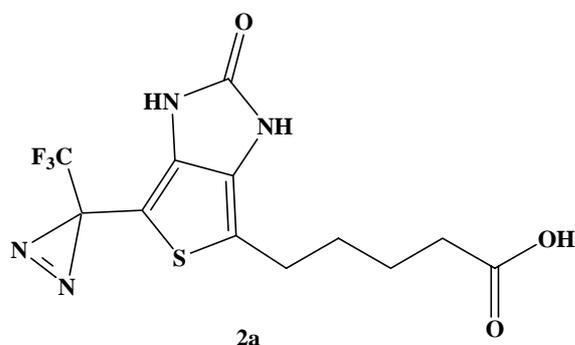
Dans le cadre des thématiques de notre laboratoire, où nous développons des sujets transversaux reliant la chimie et la biochimie, notre projet a été de synthétiser l'acide 5-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-thiéno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanoïque **2** (ou 2,3,4,5-tétrahydrobiotine ou tétradéhydrobiotine) et d'évaluer son affinité avec l'avidine et la streptavidine.



Notre choix s'est porté sur la tétradéhydrobiotine, analogue aromatique de la biotine, pour différentes raisons :

- tous les hétéroatomes présents dans la biotine, motif de référence, sont conservés.
- la chaîne valérique ainsi que les atomes d'azote ne sont pas substitués.
- le thiophène est un noyau aromatique souvent bien toléré en biologie.
- l'affinité avec l'avidine ou la streptavidine de cet analogue sera l'objet d'une étude originale.

En effet l'équipe de biologistes du laboratoire travaille sur la mise en évidence des différents partenaires protéiques du glutathion (GSH) afin de préciser son rôle dans la mort cellulaire programmée ou apoptose.



Une fois obtenue, si la tétradéhydrobiotine présente une affinité modérée après sa reconnaissance par l'avidine et la streptavidine, une fonction photoactivable comme une diazirine sera introduite. L'utilisation de la molécule **2a** comme marqueur non radioactif de biomolécules comme le GSH sera étudiée.

Stratégie de synthèse

Dans la littérature il existe des voies de synthèse de la biotine où la tétradéhydrobiotine est présentée comme un intermédiaire clé. Cheney et Pianning ont déjà proposé une voie de synthèse de la tétradéhydrobiotine dans le but de tester son activité comme antibactérien.

Dans un premier temps nous allons tenter d'appliquer la synthèse de Cheney et Pianning.

Après différentes déconnexions rétrosynthétiques, que nous détaillerons dans la suite de ce manuscrit, nous avons choisi d'utiliser l'hydantoïne comme motif de départ de la synthèse de la tétradéhydrobiotine. Ainsi disposant du premier cycle, nous allons exploiter différentes voies d'accès connues pour synthétiser des thiophènes substitués pour accéder au deuxième cycle.

Ensuite nous aborderons la synthèse en sens inverse, c'est à dire le thiophène sera notre hétérocycle de départ puis par différentes réactions de fonctionnalisation nous construirons le cycle imidazolone.

Pour finir nous nous proposons de synthétiser les deux cycles successivement en nous inspirant de la littérature.

Présentation des chapitres

Le chapitre I porte sur l'étude bibliographique de la synthèse de la tétradéhydrobiotine après une brève présentation de celle de la biotine.

Le chapitre II présente la tentative de synthèse de la tétradéhydrobiotine suivant la suite réactionnelle proposée par Cheney et Pianning en 1945.

Dans le chapitre III nous présentons des tentatives de synthèse de la tétradéhydrobiotine au départ de l'hydantoïne. Nous étudions également la réactivité de l'hydantoïne face au réactif de Vilsmeier-Haack et la possible utilisation du dérivé chloroformylé de l'imidazolone obtenue dans la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques.

Ensuite des tentatives de synthèse de la tétradéhydrobiotine réalisées au départ du thiophène sont abordés dans le chapitre IV.

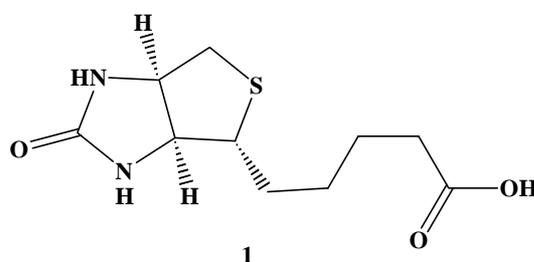
Enfin dans le chapitre V des essais de synthèse présentant à la fois la construction du noyau thiophénique et du cycle imidazolone sont présentés.

Après une conclusion sur les travaux effectués nous exposerons des perspectives pour la poursuite de ces travaux.

Chapitre I : Mise au point bibliographique sur la synthèse de la tétradéhydrobiotine et des thiénoimidazolones

I- La biotine : un challenge académique et industriel

Le monde académique et le milieu industriel ont développés de nombreux moyens, en parallèle pour synthétiser la biotine. En effet la biotine **1** constitue un candidat idéal pour une synthèse totale du fait de sa structure ; elle est constituée de deux hétérocycles juxtaposés dont l'un est substitué de manière stéréosélective par une chaîne latérale.



La biotine est très demandée en biochimie du fait de son utilisation comme marqueur non radioactif des protéines, ce qui en fait un bon candidat pour la mise au point d'une synthèse totale de routine en peu d'étape et peu coûteuse.

Parmi les nombreuses voies de synthèse proposées, pas moins de 1900, le plus souvent les chercheurs ont tenté de trouver une stratégie de synthèse plutôt innovante et originale tandis que dans les industries la recherche s'est plutôt tournée vers la mise au point de voie de synthèse la plus économique possible et la plus facile à mettre en œuvre sur de grandes quantités.

¹² Harris, S. A. ; Wolf, D. E. ; Mazingo, R. ; Anderson, R. C. ; Arth, G. E. ; Easton, N. R. ; Heyl, D. ; Wilson, A. N. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1756.

¹³ Harris, S. A. ; Easton, N. R. ; Heyl, D. ; Wilson, A. N. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1757.

¹⁴ Harris, S. A. ; Mazingo, R. ; Wilson, A. N. ; Arth, G. E. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1800.

¹⁵ Harris, S. A. ; Wolf, D. E. ; Mazingo, R. ; Arth, G. E. ; Anderson, R. C. ; Easton, N. R. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2096.

¹⁶ Wolf, D. E. ; Mazingo, R. ; Harris, S. A. ; Anderson, R. C. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2100.

¹⁷ Harris, S. A. ; Mazingo, R. ; Wolf, D. E. ; Wilson, A. N. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2102.

¹⁸ Poetsch, E. ; Casutt, M. *Chimia* **1987**, *41*, 148.

Différentes industries se sont intéressées à la synthèse de la biotine, parmi ces dernières nous citerons Merck- avec comme matière première la L-cystine ou la L-cystéine, Parke, Davis nouvellement Pfizer- avec comme matière première l'acide pimélique ou le 7-oxoheptanoate d'éthyle, Hoffmann La Roche- au départ de différentes matières premières qui sont : l'acide 5-méthoxyhexanoïque, l'acide fumarique, la L-cystine, l'acide pimélique, l'hexanoate de méthyle, le cycloheptène et la L-cystéine, et enfin nous citerons Lonza^{32, 33, 34} au départ de l'acide tétronique.

Comme référence sur la synthèse de la biotine en milieu académique nous citerons les équipes de Nishimura, Marquet, Vogel, Corey et De Clerq qui ont travaillé respectivement au départ du thiophène, de l'acide fumarique, du D-arabinose, de la L-cystine et de la L-cystéine.

¹⁹ Moolenaar, M.J. ; Speckamp, W.N. ; Hiemstra, H. ; Poetsch, E. ; Casutt, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2391.

²⁰ Cheney, L. C. ; Piennig, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 729.

²¹ Cheney, L. C. ; Piennig, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 731.

²² Volkmann, R. A. ; Davis, J. T. ; Meltz, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5946.

²³ Schnider, O. ; Bourquin, J.-P. ; Grüssner, A. *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 510-517-528.

²⁴ Gereck, M. ; Zimmerman, J.-P. ; Aschwanden, W. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 991.

²⁵ Confalone, P. ; Pizzolato, G. ; Baggiolini, E. G. ; Lollar, D. ; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5936.

²⁶ Confalone, P. ; Pizzolato, G. ; Uskokovic, M. R. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1005.

²⁷ Confalone, P. ; Pizzolato, G. ; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1630.

²⁸ Vasilevskis, J. ; Gualtieri, J. R. ; Hutchings, S. D. ; West, R. C. ; Scott, J. W. ; Parrish, D. R. ; Bizzarro, F. T. ; Field, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7424.

²⁹ Confalone, P. ; Pizzolato, G. ; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1954.

³⁰ Baggiolini, E. G. ; Lee, H. ; Pizzolato, G. ; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6460.

³¹ Lee, H. ; Baggiolini, E. G. ; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4887.

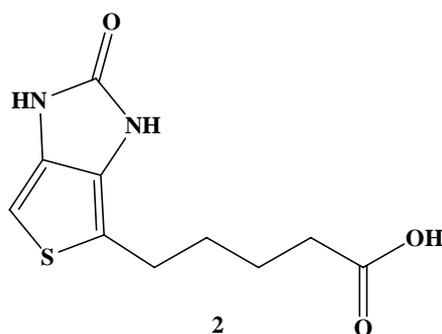
³² McGarrity, J. ; Tenud, L. ; Meul, T. *Chem. Abstr* **1988**, *109*, 128718b.

³³ McGarrity, J. ; Tenud, L. *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 75168j.

³⁴ McGarrity, J. ; Tenud, L. *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 75168j.

II- La tétradéhydrobiotine dans la synthèse de la biotine

Parmi les nombreuses voies de synthèse de la biotine existant dans la littérature³⁵, l'acide 5-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-thiéno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanoïque **2** est parfois rencontré comme un intermédiaire réactionnel.

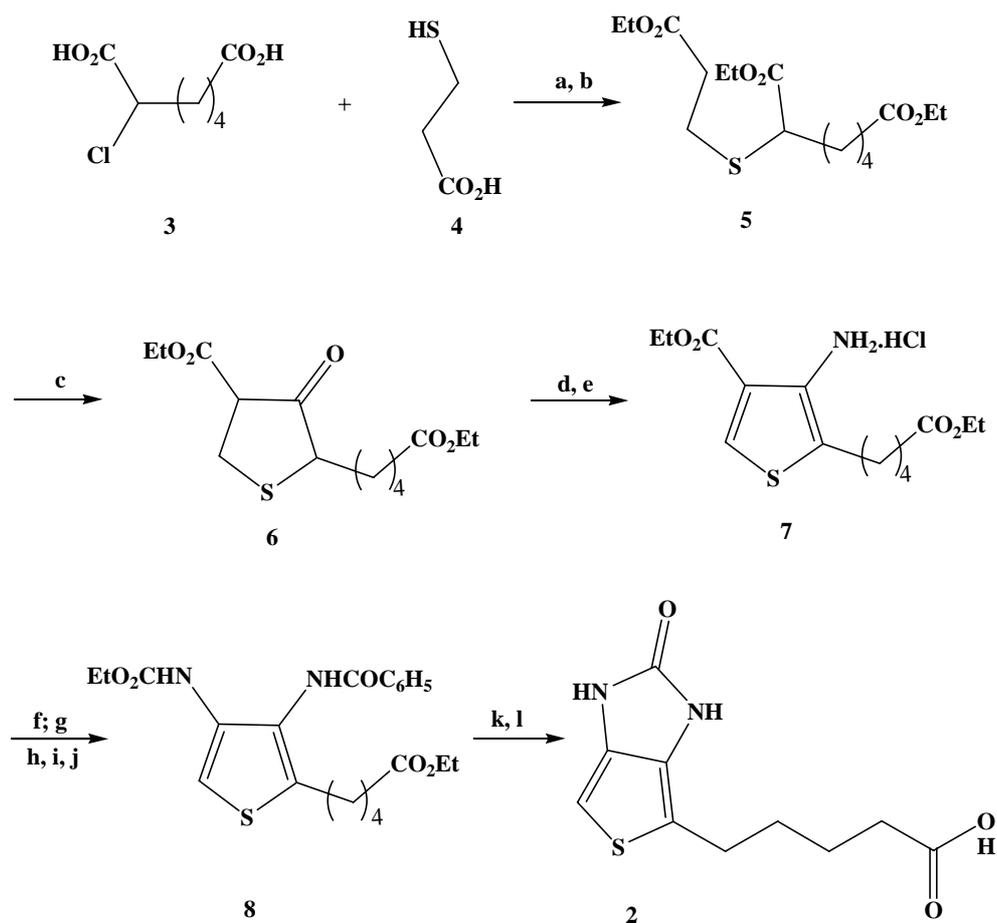


En effet l'hydrogénation du noyau thiophénique de la tétradéhydrobiotine conduit à la biotine. Nous présenterons par ordre chronologique les différentes voies de synthèse existantes menant à la tétradéhydrobiotine.

II-1 Selon Cheney et Piennig (1945)

En 1945 des chercheurs de Parke, Davis (Pifzer)²⁰⁻²¹ ont synthétisé la tétradéhydrobiotine **2** avec un rendement global de 12% à partir de l'acide chloropimélique **3** obtenu en six étapes au départ du bromo-1-chloro-3-propane (Schéma 7). La condensation en milieu aqueux basique de l'acide chloropimélique **3** avec l'acide β -mercaptopropionique **4** commercial suivie d'une estérification fournit le sulfure **5** qui est transformé en la cétone **6** par une cyclisation de Dieckmann. La réaction de la cétone **6** avec le chlorhydrate d'hydroxylamine suivie de l'action de HCl gaz donne l'aminothiophène **7**.

³⁵ De Clercq, P. J. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1755.



a) NaOH, H₂O ; b) EtOH, H₂SO₄ ; c) EtONa, PhH ; d) NH₂OH. HCl, EtOH ; e) HCl Et₂O ; f) KOH, EtOH ; g) PhCOCl, PhNMe₂, CHCl₃ ; h) NH₂NH₂, KOEt, EtOH, PhH ; i) NaNO₂, AcOH, HCl ; j) EtOH ; k) KOH, MeOH ; l) COCl₂.

Schéma 7

Ce dernier est d'abord protégé puis la fonction ester en position 4 est transformée en hydrazide puis en azide. Cet azide subit une dégradation de Curtius pour donner le carbamate **8** correspondant, selon le mécanisme qui suit (Schéma 8):

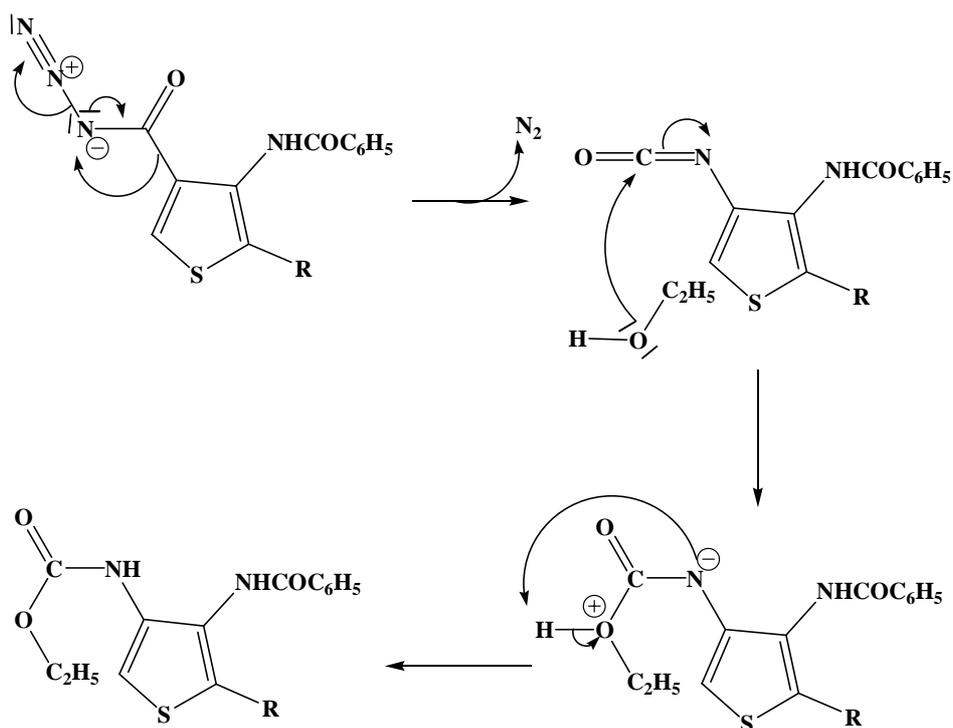


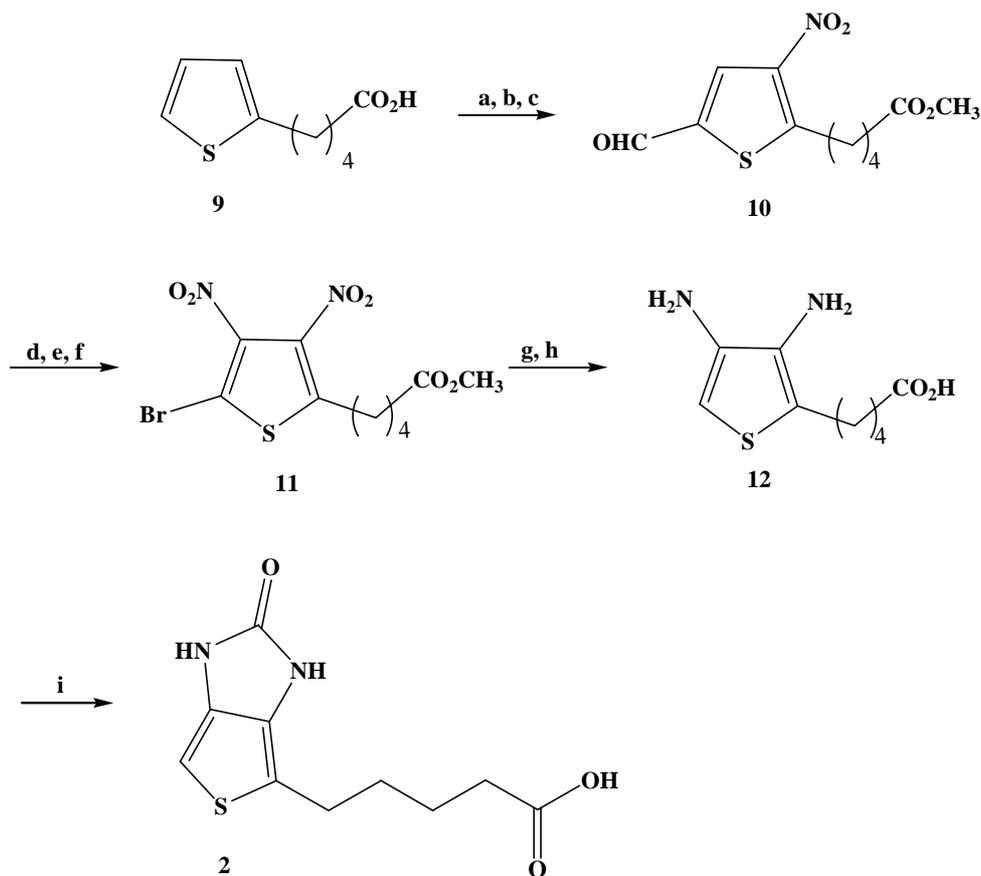
Schéma 8

Ensuite après une étape de déprotection et de cyclisation avec le phosgène la tétradéhydrobiotine **2** est obtenue en 18 étapes.

II-2 Selon Nishimura et Imoto (1962)

Ce groupe de chercheurs a synthétisé la tétradéhydrobiotine **2** en 12 étapes au départ du thiophène³⁶ (Schéma 9). Ce dernier est transformé en acide thiophène-2-valérique **9** par une réaction d'acylation suivie d'une réduction. Le dérivé 3,4-diaminothiophène **12**, donnant la tétradéhydrobiotine **2** après cyclisation avec le phosgène, est obtenu par réduction du dérivé 3,4-dinitrothiophène **11** à l'aide de Sn/HCl.

³⁶ Nishimura, S. ; Imoto, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, 35, 432



a) MeOH, HCl ; b) POCl₃, DMF ; c) HNO₃, H₂SO₄ ; d) KMnO₄ ; e) KOH, AgNO₃ ; Br₂, CCl₄ ; f) HNO₃, H₂SO₄ ; g) HCl, AcOH ; h) Sn, HCl ; i) COCl₂, NaOH.

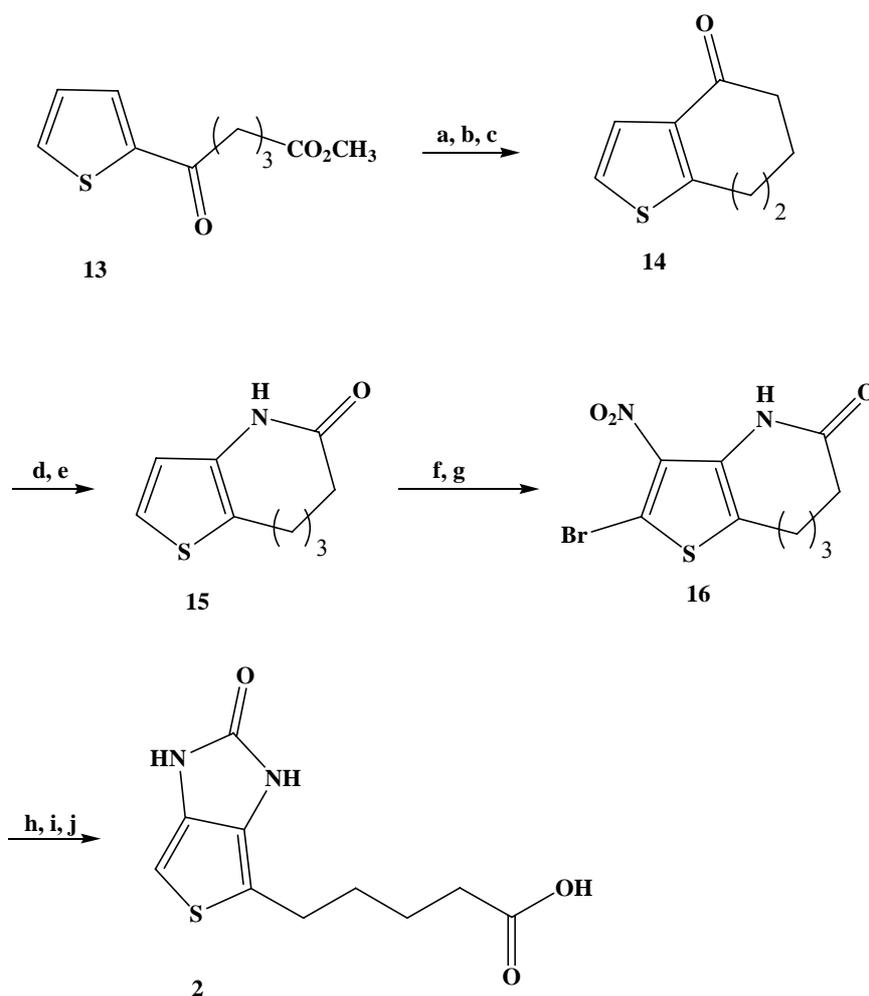
Schéma 9

Les groupements NO₂ sont introduits un à un via l'aide d'autres groupements fonctionnels, ainsi la présence d'une fonction aldéhyde en position 5 permet la première nitration en 3, puis l'aldéhyde est transformé en dérivé bromé pour permettre la nitration de la position 4.

Le composé **2** est obtenu avec un rendement global de 14% au départ de l'acide thiophène-2-valérique **9**.

II-3 Selon Fabrichnyi *et al.* (1965)

Ces chercheurs ont également synthétisé la tétradéhydrobiotine **2** en 12 étapes au départ du thiophène³⁷ (Schéma 10). Ce dernier subit une acylation pour donner le composé **13** dont la fonction cétone est ensuite réduite. La fonction ester est transformée en chlorure d'acide ce qui permet de faire une acylation intramoléculaire sur la position 3 pour donner le bicyclic **14**. Le composé **14** subit une transposition de Beckmann pour donner le lactame **15** qui est d'abord bromé en position 5 pour pouvoir être nitré en 4.



a) N_2H_4 , KOH ; b) SOCl_2 ; c) SnCl_4 ; d) NH_2OH ; e) PhSO_2Cl , $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$, AcOK, $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$; f) Br_2 ; g) HNO_3 ; h) HCl ; i) Sn, HCl ; j) COCl_2 .

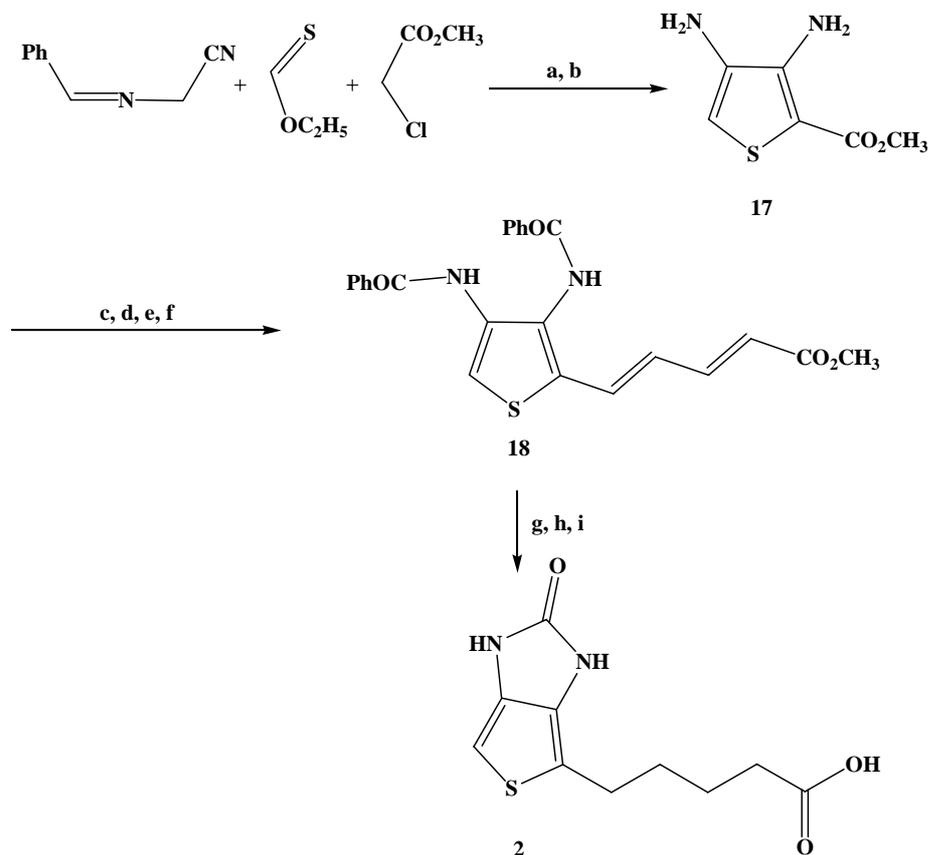
Schéma 10

³⁷ Fabrichnyi, B. P.; Skalavina, I. F.; Gol'dfard, Y. L. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1965**, *162*, 120.

L'ouverture du lactame suivie de la réduction du $-NO_2$ accompagnée de la déshalogénéation fournit une diamine qui est cyclisée avec le phosgène pour donner la tétradéhydrobiotine **2**.

II-4 Selon Vogel et Rossy (1981)

Vogel et Rossy ont réalisé la synthèse de la tétradéhydrobiotine **2** en 10 étapes au départ du chloroacétate de méthyle³⁸ avec un rendement global de 17% (Schéma 11). L'intermédiaire clé, le 3,4-diamino-5-carbométhoxythiophène **17** est obtenu par condensation du benzylidène aminoacétonitrile avec le chloroacétate de méthyle puis avec le thioformiate d'éthyle. La diamine subit ensuite successivement une protection, une réduction, une oxydation et une réaction de Wittig pour donner le composé **18**.



- a) NaH, THF ; b) HCl, H₂O/Et₂O ; c) PhCOCl, C₃H₅N, CHCl₃ ; d) LiAlH₄, THF ; e) PCC, CH₂Cl₂ ; f) Ph₃P=CHCH=CHCO₂CH₃ ; g) H₂, Pd/C ; h) Ba(OH)₂, H₂O ; i) COCl₂.

Schéma 11

³⁸ Rossy, P. ; Vogel, F. C. M. ; Hoffmann, W. ; Paust, J. ; Nürrenbach, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3493.

Les doubles liaisons de ce dernier sont réduites puis la fonction ester est hydrolysée et enfin les amines sont cyclisées à l'aide du phosgène pour donner la tétradéhydrobiotine **2**.

II-5 Selon Zav'yalov (1973), Taguchi (1974)

Ces différents chercheurs ont décrit la synthèse de la tétradéhydrobiotine **2** à partir de la 4-méthylimidazolone **19** en 7 étapes en utilisant les travaux préliminaires sur la desthiobiotine de Duchinsky et Dolan³⁹ de Hoffmann-La Roche publiés en 1948 (Schéma 12).

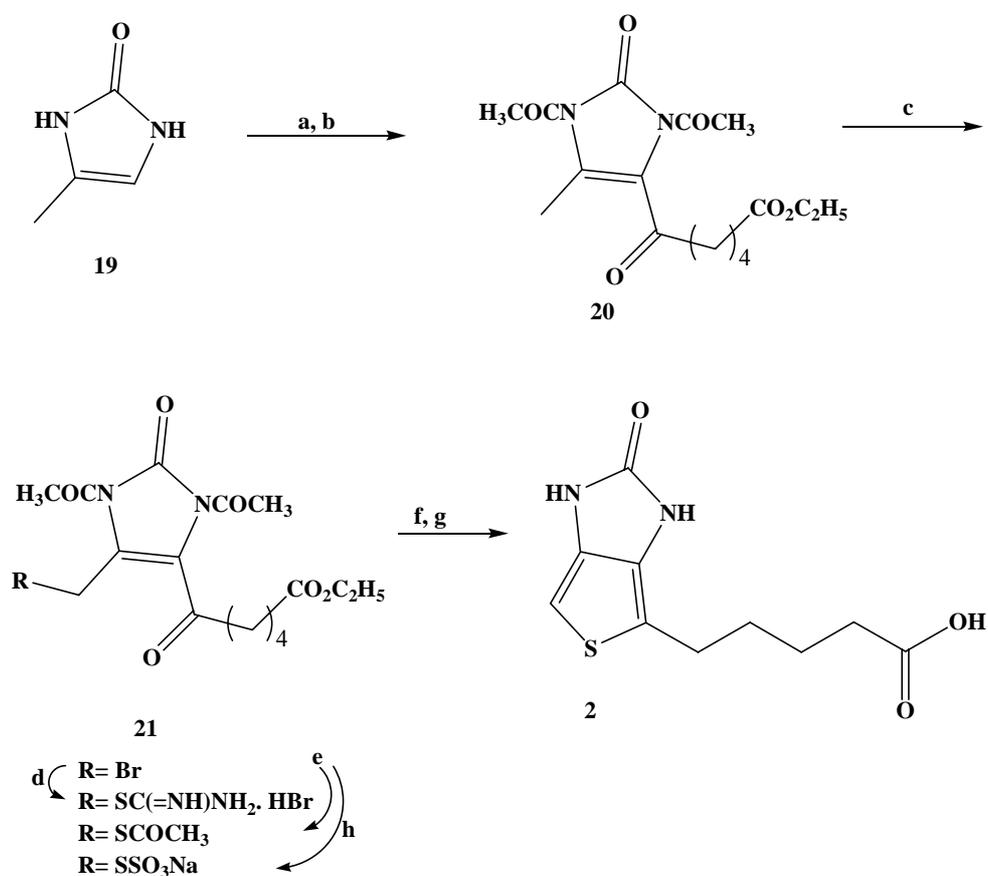


Schéma 12

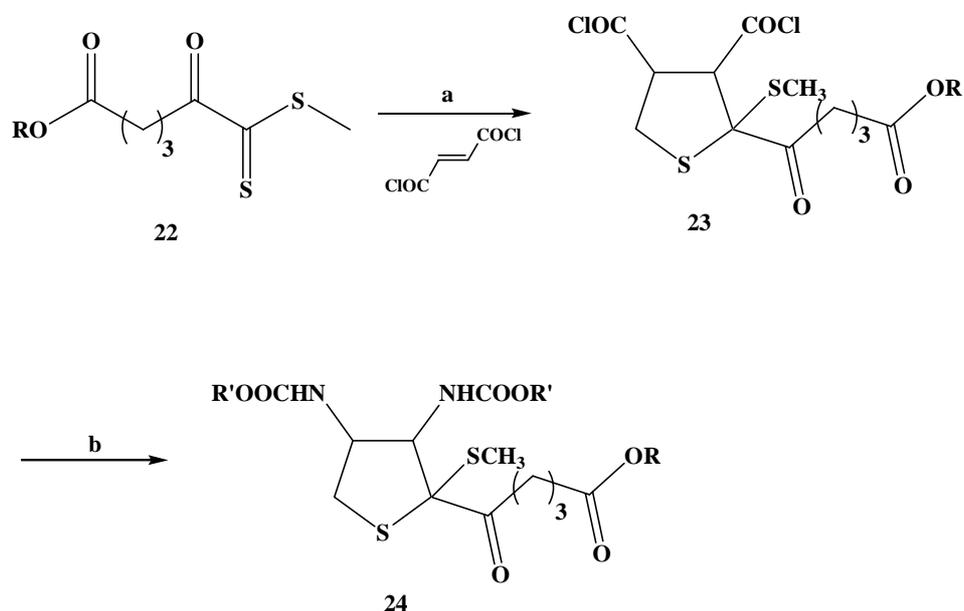
³⁹ Duchinsky, R. ; Dolan, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 657

La 4-méthylimidazolone **19** est N,N'-diacétylée avant d'être acylée. Le produit **20** obtenu est bromé selon la méthode de Ziegler par la NBS pour donner le composé **21**. Ce dernier peut être substitué par différents nucléophiles comme la thiourée ou l'acide thioacétique. C'est en 1973 que Zav'yalov *et al.* ont cyclisé les produits issus de la substitution avec la thiourée puis avec l'acide thioacétique pour obtenir la tétradéhydrobiotine **2**.

Un an après, Taguchi⁴⁰ a substitué le dérivé bromé avec l'acide thioacétique, après hydrolyse et cyclisation du produit obtenu il synthétise la tétradéhydrobiotine avec un rendement global de 71%.

II-6 Selon Moràn (1990)

Moràn et son équipe⁴¹ ont synthétisé la tétradéhydrobiotine **2** avec un rendement global de 4% à partir du noyau tétrahydrothiophène obtenu en faisant réagir le diazométhane sur le composé thiocarbonylé **22** suivie d'une cycloaddition avec le chlorure de fumaroylé pour donner le composé **23**. L'action de l'acide hydrazoïque puis d'un alcool sur le dichlorure d'acide cyclique **23** obtenu permet sa transformation en dicarbamate **24**. (Schéma 13).



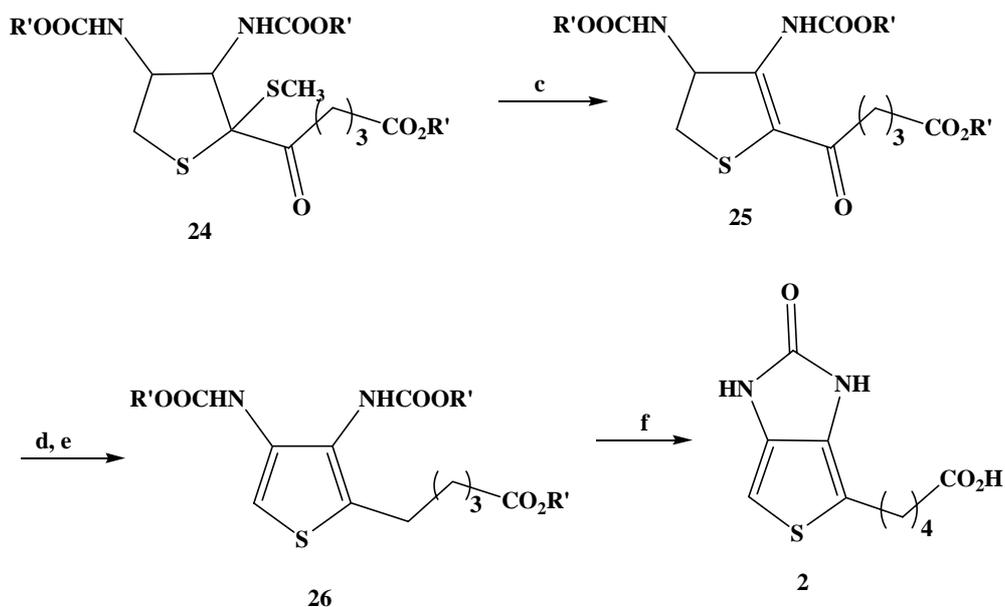
a) CH_2N_2 , hexane/ CH_2Cl_2 ; b) HN_3 , CHCl_3 , $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$; EtOH.

Schéma 13

⁴⁰ Taguchi, T.; Sato, Y.; Watanabe, K.; Mukaiyama, T. *Chemistry Lett.* **1974**, 729.

⁴¹ Alcazar, V. ; Tapia, I. ; Moràn, J. R. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1057.

L'élimination du groupement $-S-CH_3$ pour obtenir le composé **25** se fait par action d'un mélange H_2SO_4/P_2O_5 dans la pyridine. La fonction cétone de la chaîne latérale est réduite au $NaBH_4$ puis sous l'action du chlorure de mésyle il se produit une élimination suivie d'un réarrangement pour donner le dérivé **26**. Ce dernier est hydrolysé et cyclisé en tétradéhydrobiotine **2** par traitement avec de la potasse alcoolique au reflux. (Schéma 14).



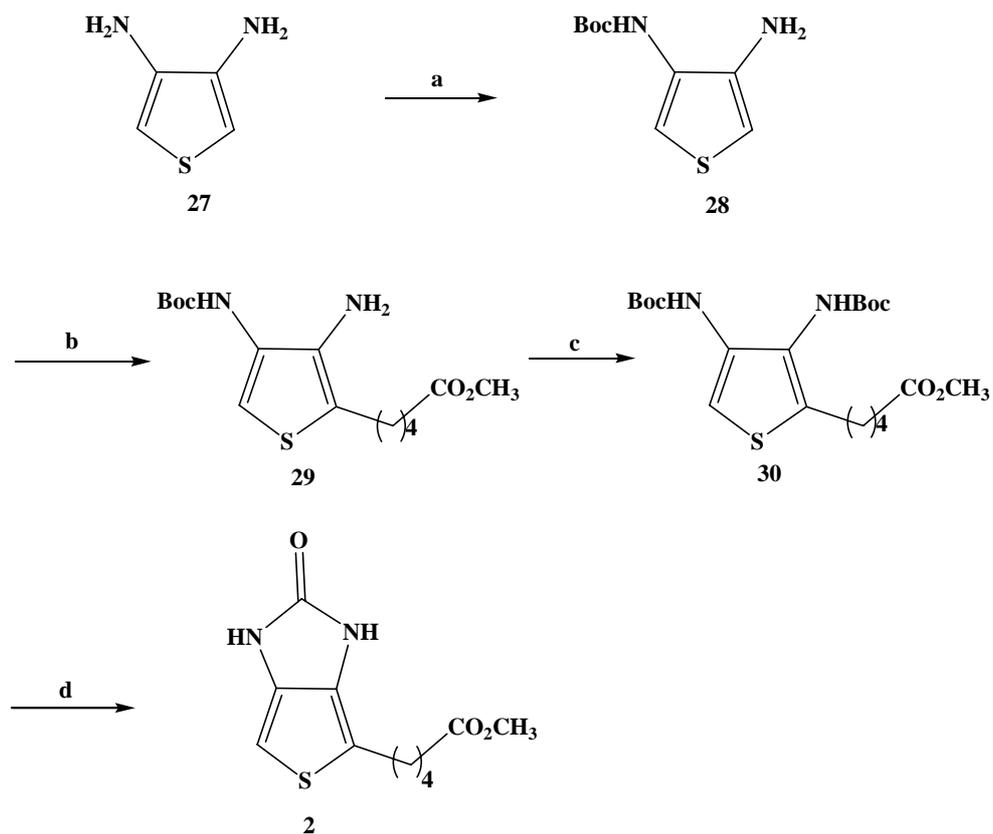
c) H_2SO_4/P_2O_5 , CH_2Cl_2 ; d) $NaBH_4$, THF; e) CH_3SO_2Cl , C_5H_5N ; f) KOH , MeOH.

Schéma 14

II-7 Selon Paulmier (1997)

Au cours de leurs travaux pour la synthèse et l'étude de la réactivité des alkyl (4-aminothiényl-3-yl) carbamates, Paulmier *et al.*⁴² ont isolé la tétradéhydrobiotine **2** avec un rendement global de 44% à partir du 3,4-diaminothiophène (Schéma 15). Le 3,4-diaminothiophène **27** synthétique est protégé sous forme de carbamate sur une seule de ses fonctions amines par traitement avec du di-*tert*-butyl dicarbonate.

⁴² Brugier, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10331.



a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; b) PhSeH , $\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Me}$, APTS; c) $(\text{Boc})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; d) KOH , MeOH .

Schéma 15

L'alkylation réductrice du produit **28** par réaction avec le 5-oxopentanoate de méthyle en présence de séléno-phénol et d'acide *p*-toluène sulfonique donne le composé **29**. La formation d'une deuxième fonction carbamate suivi d'un traitement par de la potasse alcoolique permet d'hydrolyser et de cycliser le composé **30** pour donner la tétradéhydrobiotine **2**.

Parmi toutes ces synthèses originales, nous avons tenté de mettre en œuvre celle proposée par Cheney et Piening. Cette synthèse totale est la première qui a été élaborée dans le but d'accéder à la 2,3,4,5-tétrahydrobiotine. Par la suite nous tenterons de mettre à profit la synthèse proposée par Paulmier ainsi que celle proposée par Vogel et Rossy.

Chapitre II : Essais de synthèse utilisant la bibliographie

I- Synthèse de l'acide 2'-oxo-3,4-imidazolido-2-thiophènevalérique.

En 1945 Cheney et Piening proposent une synthèse de l'acide 2'-oxo-3,4-imidazolido-2-thiophènevalérique **2** à partir du δ -chlorovalérate d'éthyle. Ils obtiennent dans un premier temps l'acide α -chloropimélique **34** avec un rendement de 68%, puis le 4-amino-5-(5-méthoxy-5-oxopentyl)-3-thiophénecarboxylate d'éthyle **39** avec un rendement de 38% pour enfin obtenir la 2,3,4,5-tétrahydrobiotine **2** avec un rendement de 39% au départ du composé **39**.

Cette synthèse multiétapes a été reprise dans notre laboratoire.

I-1 Du δ -bromovalérate d'éthyle à l'acide α -chloropimélique **34**

Le premier intermédiaire clé de cette synthèse est l'acide α -chloropimélique **34**. Les travaux de Karrer⁴³ ont permis à Cheney et Piening d'obtenir ce composé par halogénéation puis décarboxylation de l'acide malonique correspondant. (Schéma 16)

⁴³ Karrer, P.; Keller, R.; Usteri, E. *Helv. Chim. Acta* **1944**, 27, 237.

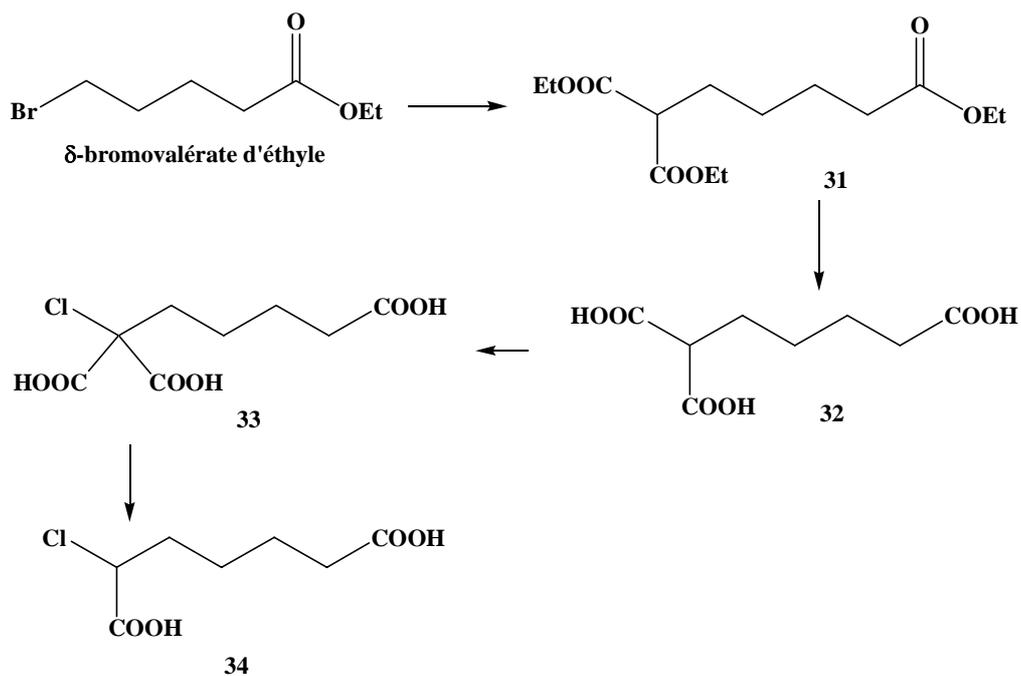


Schéma 16

Résultats:

Nous avons fait réagir le δ-bromovalérate d'éthyle avec l'énolate du diester malonique formé in situ pour conduire à l'ester malonique **31** avec un rendement de 85%. (Schéma 17)

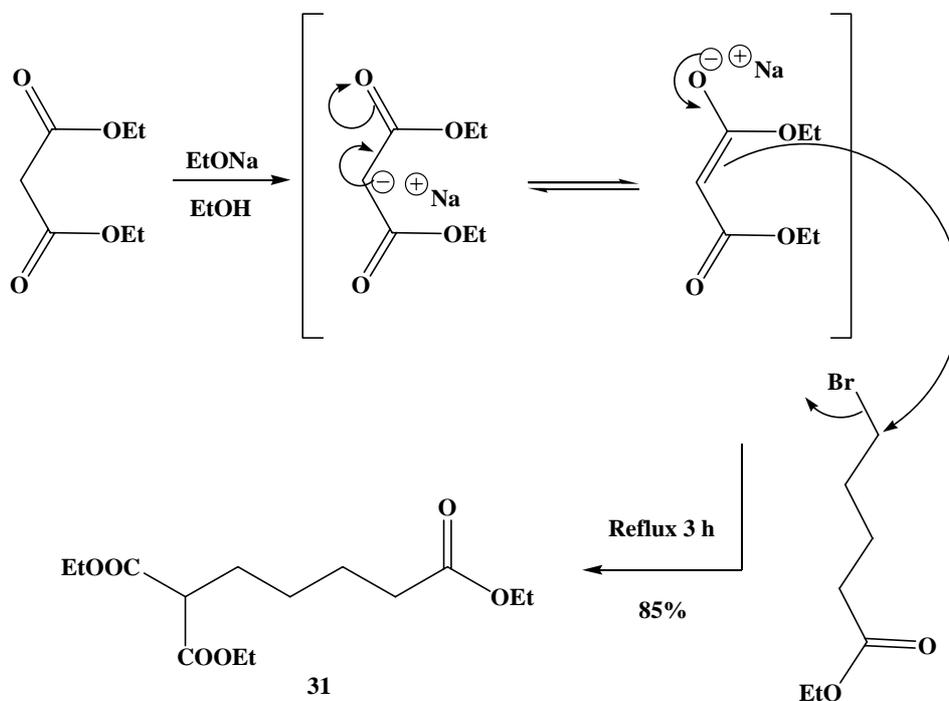


Schéma 17

L'ester malonique **31** est saponifié par chauffage au reflux pendant trois heures dans un mélange eau /éthanol en présence de soude suivie d'un traitement en milieu acide (pH 1) pour conduire à l'acide malonique **32** avec un rendement de 98%. (Schéma 18)

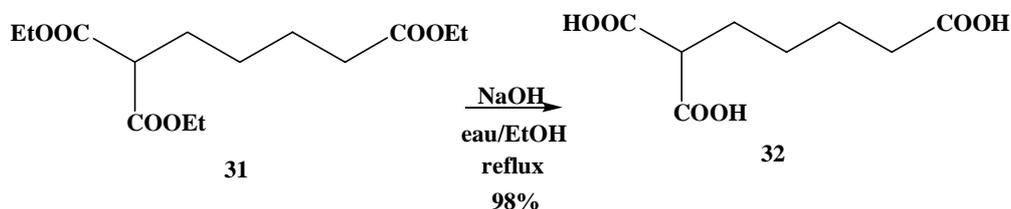


Schéma 18

Ensuite ce triacide **32** est chloré par le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) pour donner le composé chloré **33** correspondant (Schéma 19). Par réaction équimolaire de **32** avec le chlorure de sulfuryle dans l'éther anhydre à reflux sous atmosphère inerte, l'acide 1-chloro-1,1,5-pentanetricarboxylique **33** est obtenu avec un rendement de 95%.

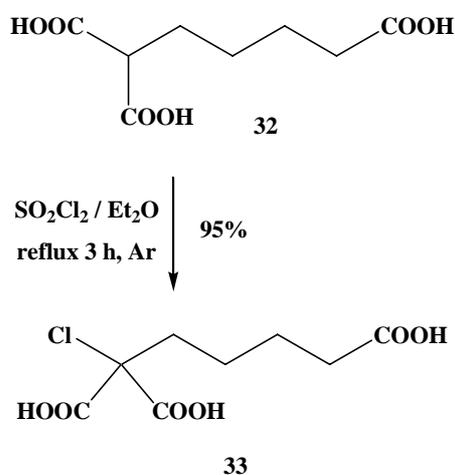


Schéma 19

Ce dernier subit une décarboxylation par chauffage à 150°C sans solvant pour générer l'acide α -chloropimélique **34**. (Schéma 20)

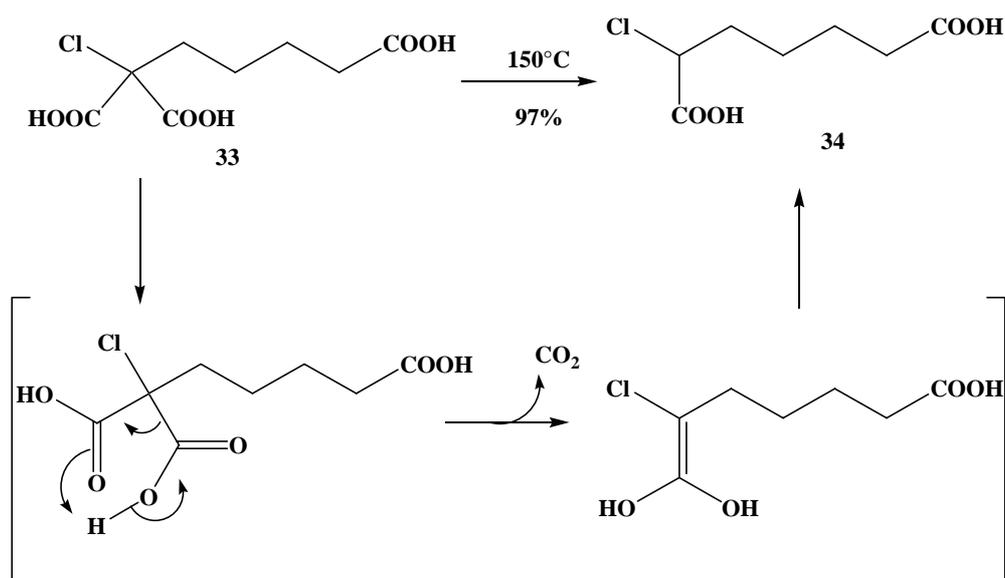


Schéma 20

I-2 De l'acide α -chloropimélique 34 au 4-amino-5-(5-méthoxy-5-oxopentyl)-3-thiophénecarboxylate de méthyle 39

Le deuxième intermédiaire clé **39** est obtenu en 5 étapes au départ de l'acide α -chloropimélique **34** précédemment synthétisé. (Schéma 21)

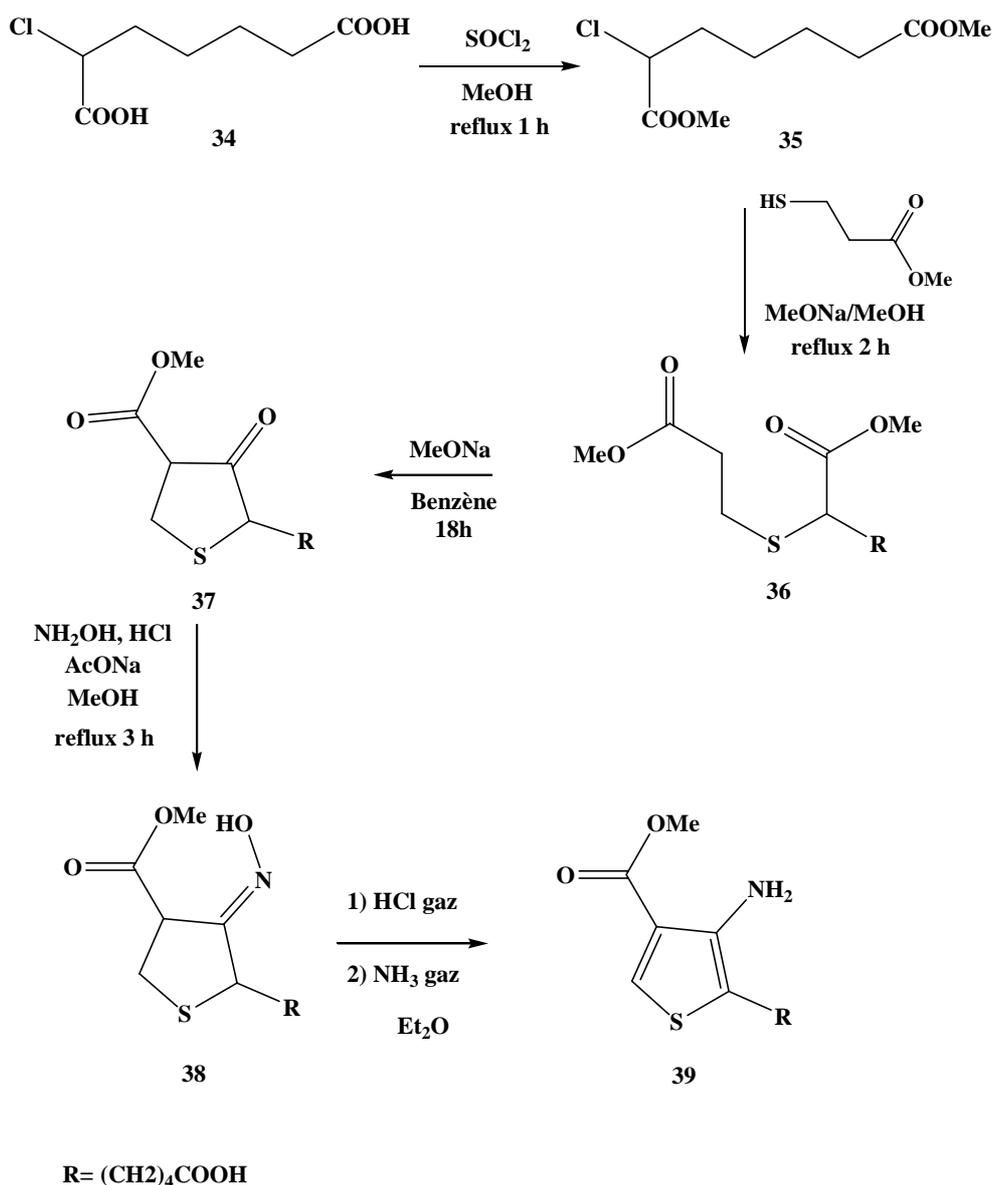


Schéma 21

Résultats:

Nous avons tout d'abord procédé à l'estérification de l'acide α -chloropimélique **34** via le chlorure d'acide dans le méthanol.

La réaction de substitution nucléophile, du mercaptopropionate de méthyle commercial dont nous disposions dans notre laboratoire sur l' α -chloropimélate de méthyle **35** en milieu basique et à reflux pendant deux heures conduit au composé **36** avec un rendement de 96%.

Ce dernier subit une condensation de Dieckmann. La cyclisation de **36** avec du méthanolate de sodium dans du benzène peut conduire à deux composés : **37a** et **37b**. Nous identifierons lequel des deux composés a été isolé plus tard. (Schéma 22)

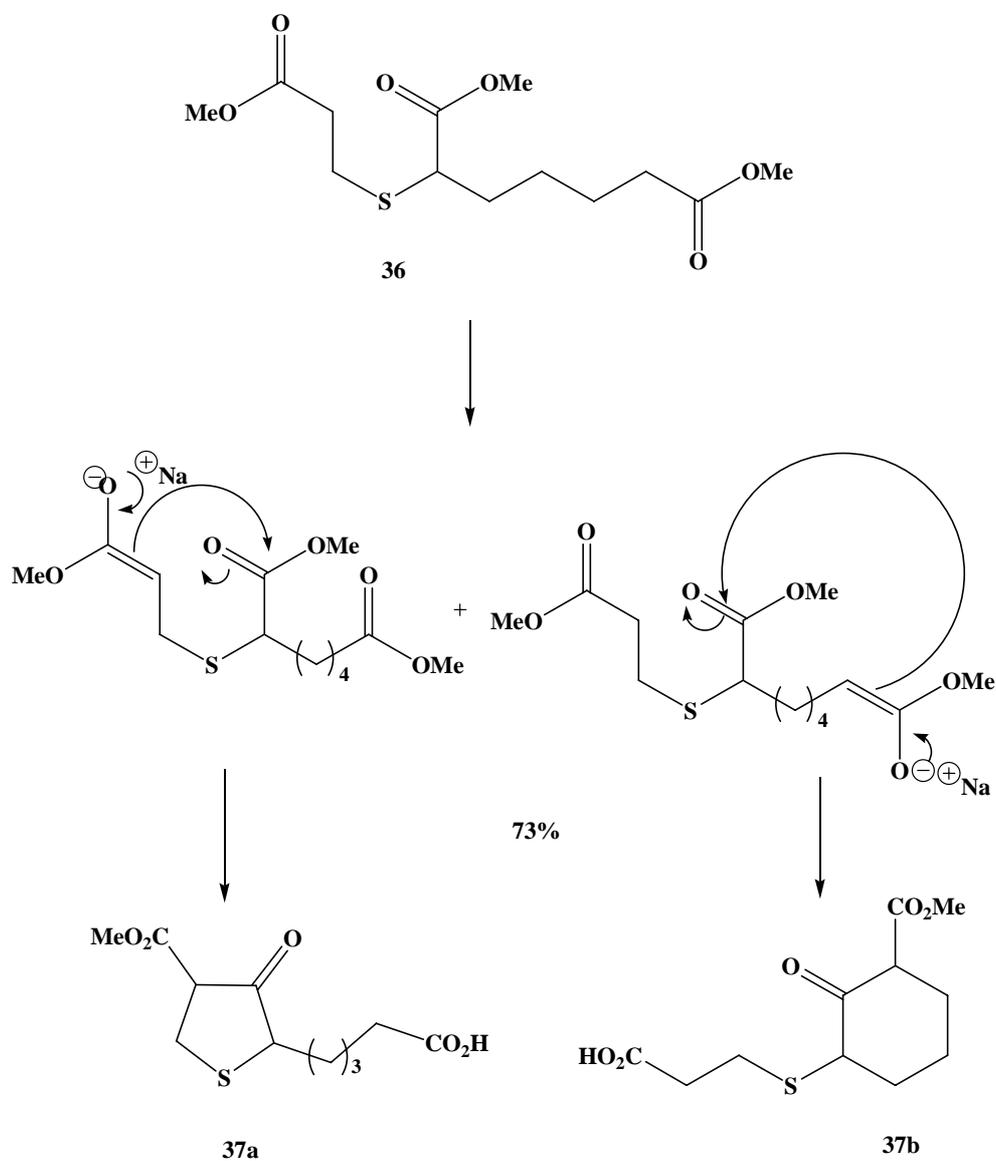


Schéma 22

Nous noterons que lors de la cyclisation une hydrolyse de la chaîne latérale a été observée. Les auteurs avaient prévu la formation de l'ester cyclique accompagnée d'une hydrolyse de la chaîne latérale dans les proportions 85:15. (Schéma 23).

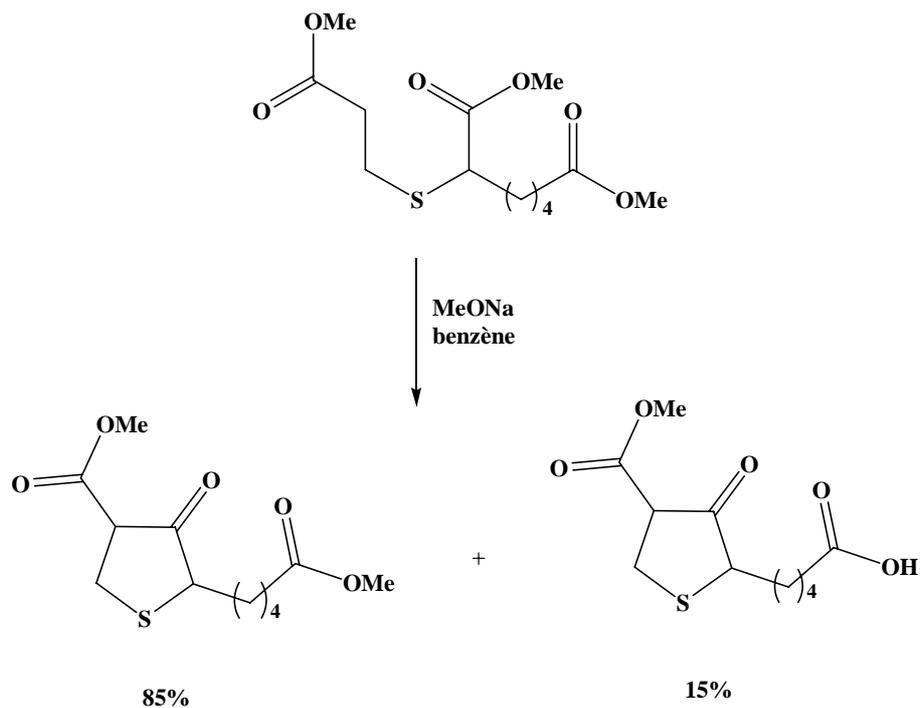


Schéma 23

La cétone cyclique **37** que nous avons isolée, est transformée en oxime **38** par action du chlorhydrate d'hydroxylamine. Les composés **38a** et **38b** peuvent être obtenus. (Schéma 24)

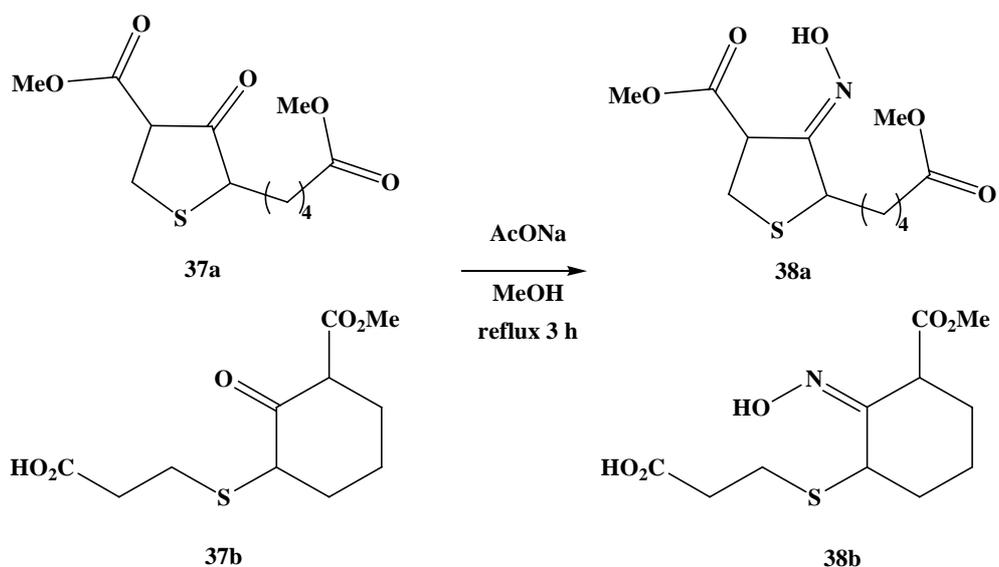


Schéma 24

Après plusieurs tentatives de réduction de l'oxime par hydrogénation catalytique, Cheney et Piening ont obtenu le chlorhydrate de l'amine attendu par action de Pd-BaSO₄ dans un mélange éthanol/acide chlorhydrique, sous atmosphère d'hydrogène. Enfin de réaction les auteurs ont observé la perte d'une molécule d'eau accompagnée d'une aromatisation. Ils ont amélioré la méthode et ainsi augmenté le rendement en utilisant de l'éther anhydre et de l'acide chlorhydrique gazeux pour réaliser la déshydratation.

C'est dans ces mêmes conditions que nous avons réalisé la transformation de l'oxime **38a** en amine **39** et avons observé l'aromatisation en thiophène (Schéma 25) ce qui confirme l'obtention de la cétone **37a** comme produit de la condensation de Dieckmann.

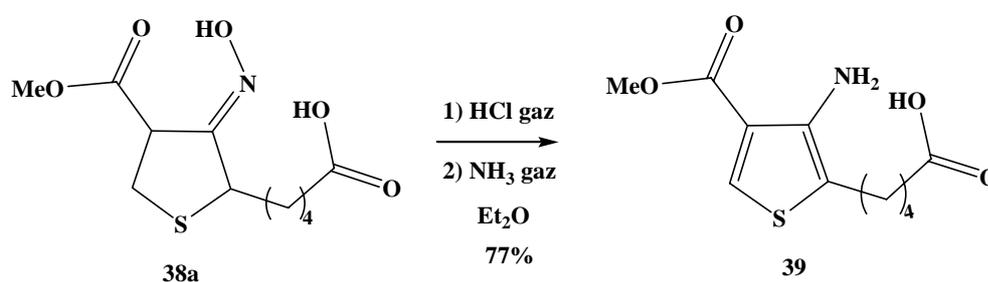


Schéma 25

I-3 Vers la tétradéhydrobiotine selon Cheney et Piening

Avant de procéder à la protection de la fonction amine précédemment formée, les auteurs de cette synthèse totale prévoient une étape d'hydrolyse de la fonction ester située en bout de chaîne aliphatique pour faire sélectivement le monoacide. (Schéma 26).

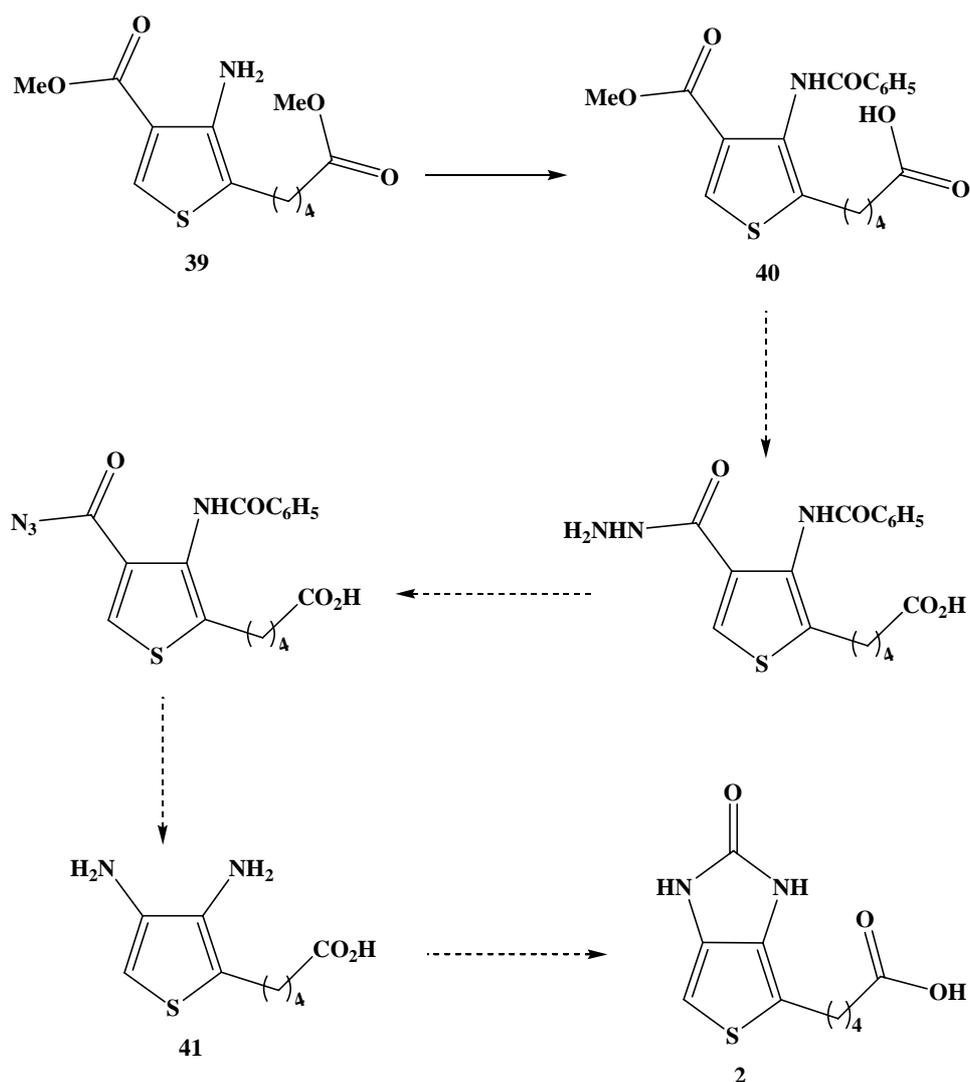


Schéma 26

Comme nous l'avons précisé, lors de la cyclisation du composé **36** nous avons observé l'hydrolyse de la chaîne latérale, ceci nous a permis de gagner une étape dans cette synthèse et ainsi (Schéma 27) nous sommes passé directement à la protection de l'amine précédemment formée.

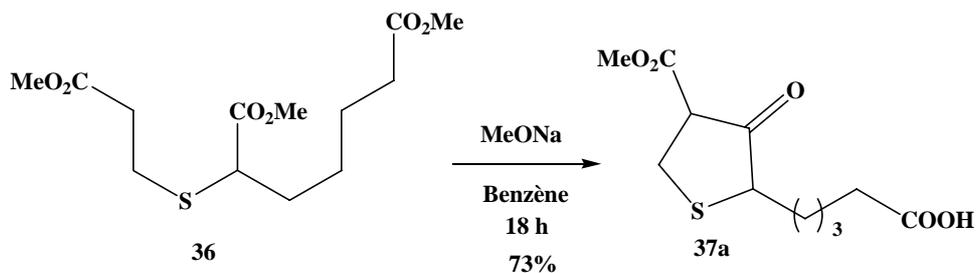


Schéma 27

La fonction amine primaire du composé **39** est transformée en amide par l'action du chlorure de benzoyle en présence de base pour donner le produit attendu **40** avec un rendement de 31%. (Schéma 28)

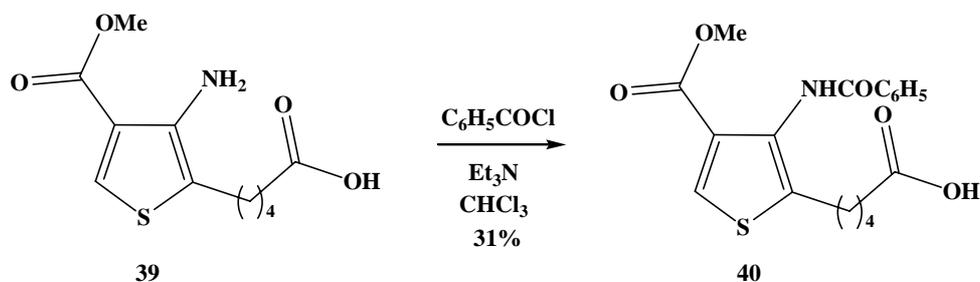


Schéma 28

L'obtention de l'acide 3,4-diaminothiophène-2-valérique **41** passe par une dégradation de Curtius (cf Schéma 8) qui doit être effectuée sur la fonction ester en position 4 de **40**. L'ester en position 4 est transformé en hydrazide grâce à l'action de l'hydrate d'hydrazine en milieu EtOK dans un mélange éthanol benzène, les auteurs utilisent un montage à extraction continue avec un Soxhlet muni d'une cartouche contenant du Drierite et un réfrigérant surmonté d'un tube de chlorure de calcium pour effectuer la réaction. Nous avons mis en œuvre la réaction avec un autre montage, après plusieurs tentatives le produit n'a pas pu être isolé.

II- Conclusion

La tétradéhydrobiotine **2**, produit cible de nos travaux, n'a pas pu être obtenue par la voie proposée par Cheney et Pienning. Des difficultés ont été rencontrées lors de la synthèse de l'hydrazide.

Cette synthèse passe par trois intermédiaires clés qui sont successivement l'acide α -chloropimélique **34**, l'acide 4-carbométhoxy-3-benzoylamidothiophène-2-valérique **40** et le dérivé diamido-3,4-thiophénique **41**.

Les deux premiers intermédiaires ont été obtenus avec des rendements globaux respectifs de 53% et 7,5%.

D'autres voies de synthèse seront tentées pour atteindre la tétradéhydrobiotine **2**.

Considérations Générales sur la partie expérimentale

Températures de fusion PF : les points de fusion exprimés en degré Celsius (°C) sont mesurés sur un appareil binoculaire Stuart Scientific SMP3 et ne sont pas corrigés.

Spectres de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) : Les spectres RMN du proton (RMN ^1H), du carbone (RMN ^{13}C) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 250 (250 MHz).

Les déplacements chimiques δ sont indiqués en parties par million (ppm); les constantes de couplage sont notées J et sont exprimées en Hz.

Rappelons que les abréviations utilisées sont les suivantes: s singulet, sl sigulet large, d doublet, t triplet, q quadruplet, qt quintuplet et m multiplet.

Les séquences utilisées pour les spectres de carbone 13 sont DEPT 135 pour avoir les pics des carbones quaternaires et des CH_2 en haut (positif) et les pics des carbones CH et CH_3 en bas (négatif), la séquence DEPT 45 donne des spectres avec tous les pics positifs, et enfin la séquence DEPT 90 donne que les pics des carbones CH positifs.

Les solvants utilisés (CDCl_3 , DMSO-d_6) sont indiqués entre parenthèses.

Spectres de masse haute résolution (H.R.M.S.): les spectres de masse HRMS sont enregistré en mode positif sur un IonSpec (now Varian) Fourier Transform Mass Spectrometer, équipé d'un champ magnétique de 9.4 Tesla, et d'une source d'ionisation par électrospray (ESI).

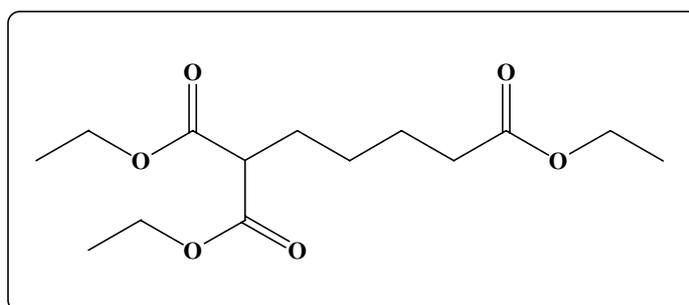
Spectres de masse (GC/MS) : les spectres GC/MS sont enregistrés sur un appareil Agilent Technologies GC-MS équipé d'un injecteur 7683, d'un chromatographe gaz 6890N et d'un détecteur de masse sélectif. Le chromatographe gaz est équipé d'une colonne Agilent J&W GC (HP-Ultra2, 12m x 0,20mm x 0,33um), avec un flux d'hélium de 1 mL/min, la température du four étant maintenue à 70°C pendant 2 min. avant de monter à 280°C à raison de 25°C/min., la température est ensuite maintenu à 280°C pendant 11 min. Les spectres sont enregistrés en mode EI à 70 eV entre m/z 50-650.

Partie expérimentale

-1,1,5-Pentanetricarboxylate d'éthyle 31:

Dans un ballon contenant 170,4 mL d'éthanol absolu, introduire 6,9 g (0,3 mol) de sodium, sous argon, laisser dissoudre puis introduire 68,32 mL (0,45 mol) de malonate de diéthyle. A la solution incolore ainsi obtenue, introduire goutte à goutte 47,52 mL (0,3 mol) δ -bromovalérate d'éthyle. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures.

Après avoir évaporé l'éthanol, le milieu réactionnel est repris dans 200 mL d'eau puis acidifié jusqu'à pH 1 avec HCl concentré et extrait avec 3 x 200 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur coton puis concentrées sous vide. Le produit attendu est purifié par distillation sous pression réduite.



Aspect : huile claire

Eb.₆ = 175°C ; **Eb.₅** = 165-170°C

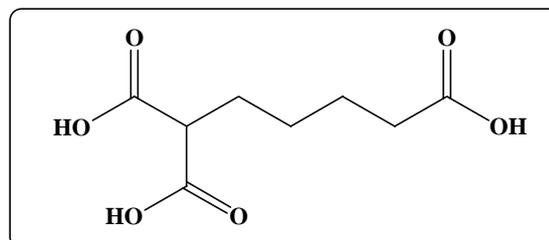
Rendement : 84%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,20 à 1,33 (2 t ; 9 H) ; 1,36 (m ; 2 H) ; 1,64 (m ; 2 H) ; 1,87 (q ; 2 H) ; 2,28 (t ; 2 H) ; 3,30 (t ; 1 H) ; 4,06 à 4,22 (2 q ; 6 H).

-Acide 1,1,5-pentanetricarboxylique 32:

Dans un ballon contenant 72,31g (0,251 mol) de 1,1,5-pentanetricarboxylate d'éthyle **31** et 200 mL d'éthanol ajouter 35,62g (0,828 mol) de NaOH dissout dans 200 mL d'eau. Le milieu réactionnel est agité vigoureusement et est chauffé à reflux pendant 2 heures.

C.C.M. (éluant CH_2Cl_2). En fin de réaction, l'éthanol est évaporé, puis le résidu est repris à l'eau, acidifié avec HCl concentré jusqu'à pH 1. La phase aqueuse ainsi obtenue est saturée avec du NaCl puis extraite plusieurs fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur coton puis concentrées sous vide.



Aspect: solide jaune pâle

Rendement: 98%.

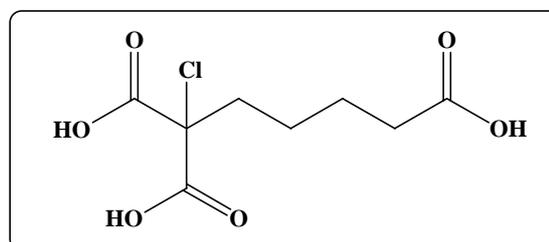
PF_{ob} : 81-83°C, **PF_{lit}** : 89-90°C

RMN ¹H (D₂O): δ 1,42 (m; 2 H) ; 1,64 (qt ; 2 H) ; 1,9 (q ; 2 H) ; 2,4 (t ; 2 H) ; 3,5 (t ; 1 H).

-Acide 1-chloro-1,1,5-pentanetricarboxylique 33:

Dans un ballon contenant 50,39g (0,247 mol) de l'acide **32** et 186 mL d'éther anhydre, ajouter goutte à goutte 20,08 mL (0,247 mol) de SO_2Cl_2 sous argon. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures.

En fin de réaction le produit obtenu est concentré à sec sous vide pour donner m= 60,59g (supérieure à la masse attendue).



Aspect: solide incolore

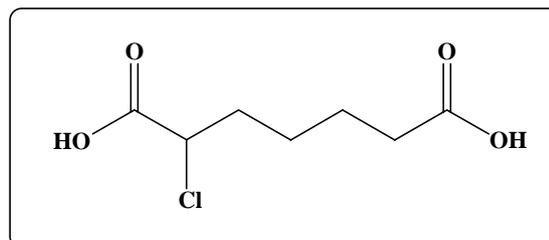
PF_{ob} : 113°C, **PF_{lit}** : 127°C

RMN ¹H (D₂O): δ 1,48 (m; 2 H) ; 1,69 (qt ; 2 H) ; 2,24 (t ; 2 H) ; 2,45 (t ; 2 H).

-Acide α -chloropimélique **34**:

60,59g (0,254 mol) d'acide **33** obtenu sont chauffés à 130 °C sous vide. Un important dégagement gazeux est observé.

La réaction est terminée lorsqu'il n'y a plus de dégagement gazeux, l'huile brune obtenue prend en masse à température ambiante.



Aspect: solide brun

Rendement: 97%

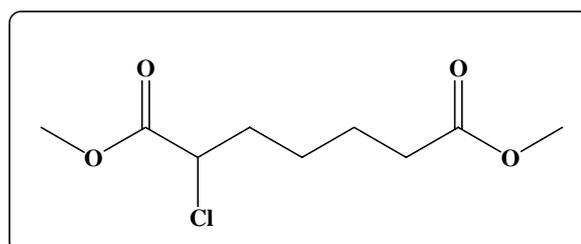
PF_{ob} : 81°C, **PF_{lit}** : 89-90°C

RMN ¹H (D₂O): δ 1,54 à 1,72 (2 m; 4 H) ; 2,06 (m; 2 H) ; 2,4 (t; 2 H) ; 4,5 (t; 1 H).

- α -Chloropimélate de méthyle **35**:

Dans un ballon contenant 12,7 g (0,065 mol) d'acide α -chloropimélique **34** dans 20 mL de MeOH sous argon ajouter 10 mL (0,143 mol) de SOCl₂. En fin d'addition chauffer à reflux pendant 3 heures.

En fin de réaction le méthanol est évaporé, le résidu est repris dans 50 mL de NaHCO₃ 1M puis extrait avec 3x 50 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur coton puis concentrées sous vide.



Aspect: huile incolore

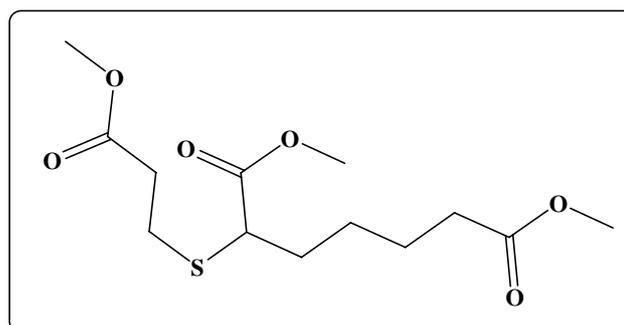
Rendement: 67%

R.M.N. ^1H (CDCl_3): δ 1,45 à 1,51 (m; 2 H); 1,6 à 1,69 (q; 2 H); 1,96 à 2,03 (m; 2 H); 2,3 à 2,35 (t; 2 H); 3,6 (s; 3 H); 3,7 (s; 3 H); 4,25 à 4,3 (t; 1 H).

-5-Méthoxycarbonyl-4-thia-décan-1,10-dioate de diméthyle 36:

Dans un ballon, sous argon, laisser dissoudre 0,98 g (0,042 mol) de sodium dans 35 mL de MeOH, puis ajouter 4,3 mL (0,038 mol) de β -mercaptopropionate de méthyle. Agiter pendant 15 minutes avant d'ajouter en une fois 8,6 g (0,038 mol) d' α -chloropimélate de méthyle **35**. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 2 heures.

En fin de réaction, le méthanol est évaporé, puis le résidu est repris dans 50 mL de NaHCO_3 1 M puis extrait avec 3x50 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur coton puis concentrées sous vide.



Aspect: huile incolore

Rendement: 83%

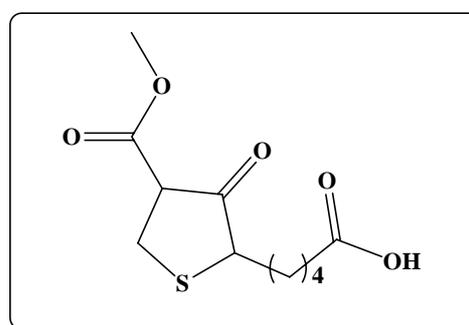
R.M.N. ^1H (D_2O): δ 1,4 (m; 2H); 1,64 (m; 4H); 2,3 (t; 2H); 2,6 (m; 2H); 2,8 (m; 2H); 3,3 (t; 1H); 3,66 (s; 3H); 3,7 (s; 3H); 3,74 (s; 3H).

-Acide 5-[4-(méthoxycarbonyl)-3-oxotétrahydro-2-thiényl]pentanoïque 37:

L'évaporation à sec d'une solution contenant 4,92 g (0,213 mol) de sodium dans 100 mL de méthanol anhydre donne le méthanolate de sodium sec qui est recouvert de 190 mL de benzène.

31,1 g (0,106 mol) de **36** dilué dans 40 mL de benzène sont ajoutés à la solution basique précédemment obtenue. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 18 heures à température ambiante.

En fin de réaction, procéder d'abord à un traitement basique en ajoutant une solution de soude au milieu réaction, faire une première séparation de phase, puis relaver la phase organique avec une solution de soude. Les phases aqueuses ainsi obtenues sont réunies et acidifiées avec du HCl concentré jusqu'à pH 1. Enfin faire une extraction avec 3x150 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur coton, puis concentrées sous vide. Le composé **37** n'a pas été purifié.



Aspect: huile brune

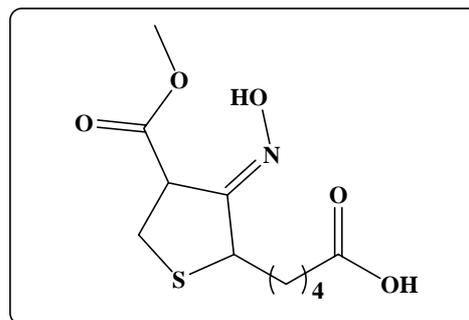
Rendement : 77%

R.M.N. ¹H (CDCl₃): δ 1,5 (m ; 2H) ; 1,68 (m ; 4H) ; 2,4 (t ; 2H) ; 2,74 (m ; 1H) ; 3,5 (m ; 2H) ; 3,68 (s ; 1H) ; 3,79 (s ; 3H) ; 10,97 (sl ; 1H).

-Acide 5-[-3-(hydroxyimino)-4-(méthoxycarbonyl)tétrahydro-2-thiényl]pentanoïque 38:

Dans un ballon contenant 9,21 g (0,035 mol) de **37** dilué dans 80 mL de MeOH, ajouter successivement 4,92 g (0,07 mol) de NH₂OH, HCl et 9,52 g (0,07 mol) de AcONa, 3 H₂O. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant trois heures puis agité à température ambiante pendant 12 heures.

En fin de réaction le MeOH est évaporé, le résidu est repris dans un mélange eau/ glace avant d'être extrait avec 3x50 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur coton et ensuite concentrées sous vide.



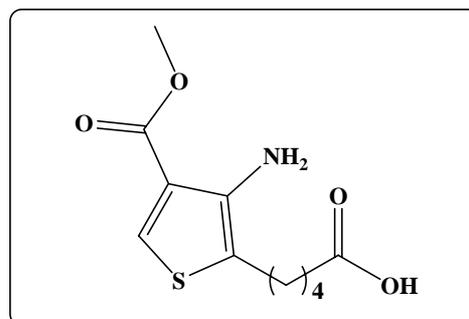
Aspect : huile orangée

Rendement : 94%.

R.M.N. ^1H (CDCl_3) même déplacements chimiques que pour le composé 5.

-Acide 5-[3-amino-4-(méthoxycarbonyl)thiényl]pentanoïque 39:

Dans un ballon contenant 2,68 g (0,009 mol) de l'oxime **38** dilué dans 23 mL d'éther anhydre faire buller du HCl gaz provenant d'un mélange HCl 37% et H_2SO_4 concentré. Apparition d'une gomme noire qui colle aux parois puis d'une suspension grise. Laisser agiter pendant douze heures, puis faire buller dans le milieu réactionnel du NH_3 gaz. Ensuite le solide obtenu est filtré sous vide, lavé à l'éther diéthylique puis séché.



Aspect: solide brun

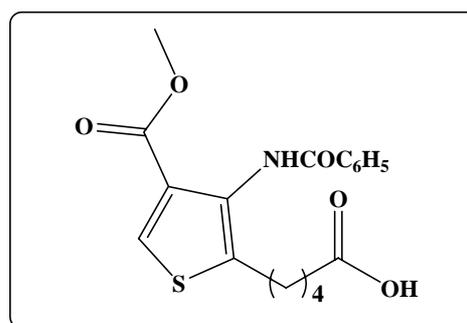
Rendement: 77%.

R.M.N. ^1H (CDCl_3) : δ 1,69 (m ; 4H) ; 2,35 (t ; 2H) ; 2,6 (t ; 3H), 3,8 (s ; 3H) ; 4,6 (sl ; 2H) ; 7,77 (s ; 1H).

-Acide 5-[3-(benzoylamino)-4-(méthoxycarbonyl)tétrahydro-2-thiényl]pentanoïque 40 :

Dans un ballon contenant 4,59 g (0,018 mol) d'amine libre **39** dissout dans 60 mL de CHCl_3 anhydre, ajouter en une fois 2,76 mL (0,02 mol) de Et_3N , agiter puis ajouter goutte à goutte 2,32 ml de chlorure de benzoyle dilué dans 30 ml de CHCl_3 . En fin d'addition maintenir sous agitation à température ambiante pendant 12 heures.

En fin de réaction le milieu réactionnel est lavé avec 2x50 mL d'une solution de HCl 1M, puis avec 2x50 mL d'une solution de NaHCO_3 1M. Les phases aqueuses basiques réunies sont lavées à l'éther diéthylique, avant d'être refroidies dans un bain de glace et acidifiées avec une solution de HCl 2M jusqu'à pH 1 (apparition de gouttelettes huileuses oranges). Extraction de la phase organique avec 3x50 mL d'éther diéthylique. Ces phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur coton, puis concentrées sous vide.



Aspect: solide crayeuse beige

Rendement: 31%.

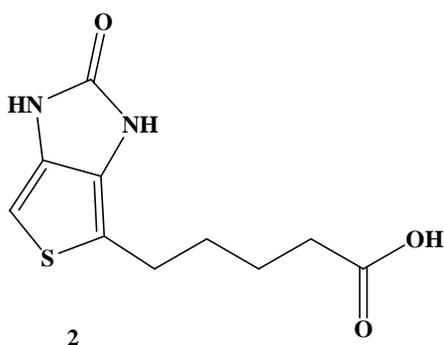
PF_{ob}: 109,3 °C, **PF_{th}:** 124 °C

R.M.N. ¹H (CDCl₃): δ 1,72 (m ; 4H) ; 2,38 (t ; 2H) ; 2,92 (t ; 2H) ; 3,84 (s ; 3H) ; 7,49 à 7,52 (m ; 3H) ; 7,9 (s ; 1H) ; 7,96 à 7,99 (m ; 2H) ; 9,44 (sl ; 1H).

Chapitre III : La tétradéhydrobiotine au départ de l'hydantoïne

I- Introduction et stratégies de synthèse

Dans le but de synthétiser la tétradéhydrobiotine **2** nous avons choisi l'hydantoïne, commercialement disponible, comme matière première. Nous allons tenter de construire le cycle thiophénique sur l'hydantoïne **44** pour obtenir dans un premier temps le bicyclic thiénoimidazolone. La chaîne valérique sera introduite par la suite.



Comme l'indique les schémas rétrosynthétiques 29, 30 et 31, l'hydantoïne apparaît comme la matière première de choix. Les atomes d'azote de l'hydantoïne seront protégés pour éviter toutes réactions secondaires ou non désirées.

Dans ce chapitre nous présenterons tout d'abord deux voies de synthèse inspirées de la synthèse de thiophène de Fiesselmann⁴⁴.

La première voie (Schéma 29) fait appel à l'intermédiaire dithioacétalique **42** qui sera obtenu au départ de l' α -hydroxyméthylène-cétone de l'hydantoïne **43a**.

⁴⁴ Fiesselmann, H. *Angew. Chem.* **1960**, *16*, 573.

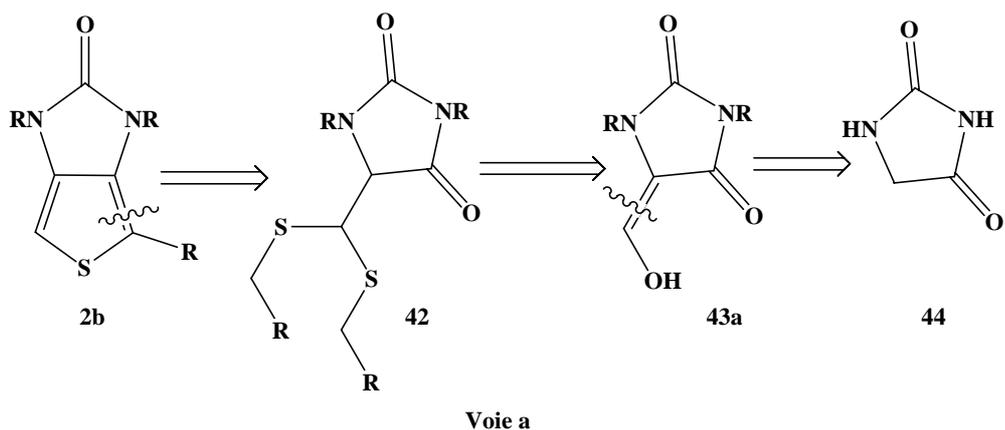


Schéma 29

Ensuite la synthèse de thiophène de Hauptmann⁴⁵ sera présentée, celle-ci est une variante de la synthèse de Fiesselmann. Cette voie passe par un intermédiaire β -chlorovinylcétonique **46** qui sera obtenu au départ de l' α -hydroxyméthylène cétone **43a** de l'hydantoïne dibenzylée. (Schéma 30)

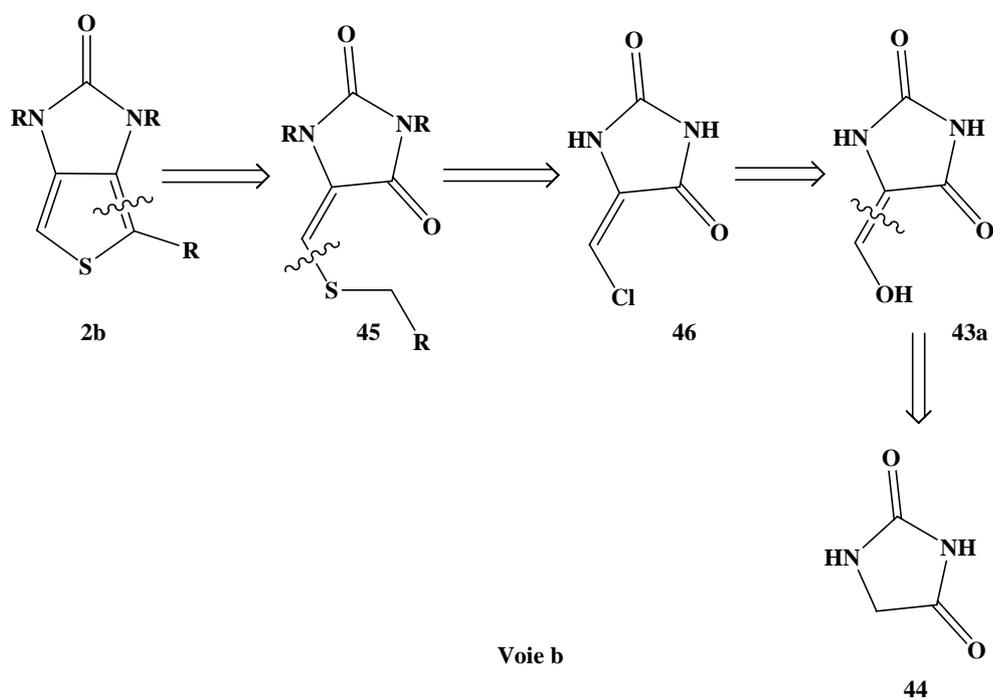


Schéma 30

⁴⁵ Hauptmann, Von S. ; Werner, E. –M. *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 499.

Nous présenterons également une voie utilisant la synthèse thiophénique de Paal-Knorr. Pour cette voie l'intermédiaire clé **47** sera obtenu à partir de la forme aldéydique **43b** de l'hydroxyméthylène **43a**. (Schéma 31)

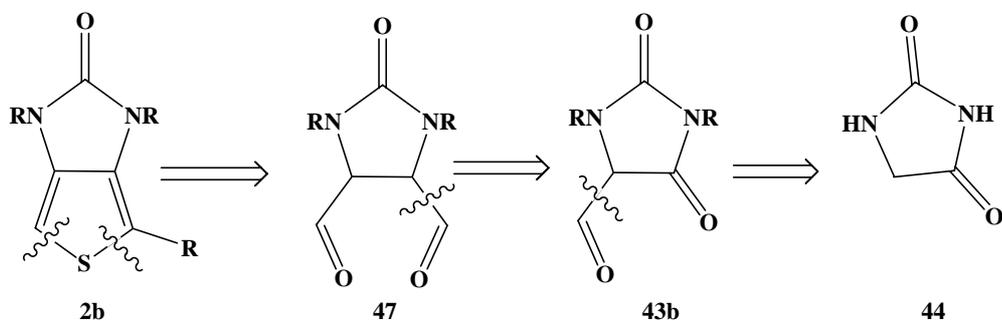


Schéma 31

Enfin, dans ce chapitre la réactivité de la dibenzylhydantoïne face au réactif de Vilsmeier-Haack sera étudiée. Le dérivé chloroformylé de l'imidazole obtenue sera exploité dans une méthode de synthèse de thiophène décrite au laboratoire ainsi que d'autres hétérocycles tels que les sélénophènes, l'isoxazole et le pyrazole.

II- La N,N'-dibenzylhydantoïne

Il est nécessaire de protéger les fonctions amide de l'hydantoïne **44** pour éviter toute attaque nucléophile de leur part. Pour ce faire nous allons utiliser un groupement protecteur qui résiste aux conditions de synthèse de notre molécule cible et qui est facile à enlever dans des conditions supportables par notre molécule finale. En tenant compte de ces restrictions, les groupements benzyles semblent être appropriés pour la protection des atomes d'azote.

La dibenzylation de l'hydantoïne a été réalisée selon la littérature⁴⁶.

⁴⁶ Ulgheri, F. ; Orrù, G. ; Crisma, M. ; Spanu, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1047.

Résultat :

L'action du bromure de benzyle en présence de K_2CO_3 dans le DMF à température ambiante pendant 12 heures nous a permis d'obtenir la N,N'-dibenzylhydantoïne **48** avec un rendement de 90%. (Schéma 32).

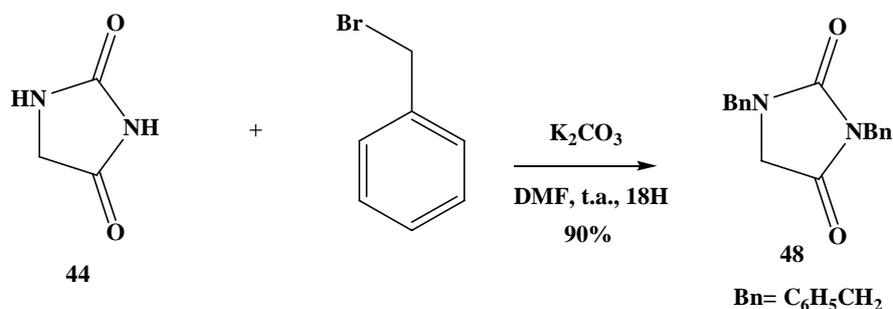


Schéma 32

L'hydantoïne ainsi protégée constituera notre matière première pour les voies de synthèse que nous allons maintenant décrire.

III- Application de la méthode de Fiesselmann pour accéder à la thiénoimidazolone **2b**.

III-1 Synthèse thiophénique de Fiesselmann.

Fiesselmann fût le premier à décrire la synthèse des thiophènes monosubstitués ou disubstitués en position 3 et/ou 4 à partir d' α -hydroxyméthylènes cétones. (Schéma 33)

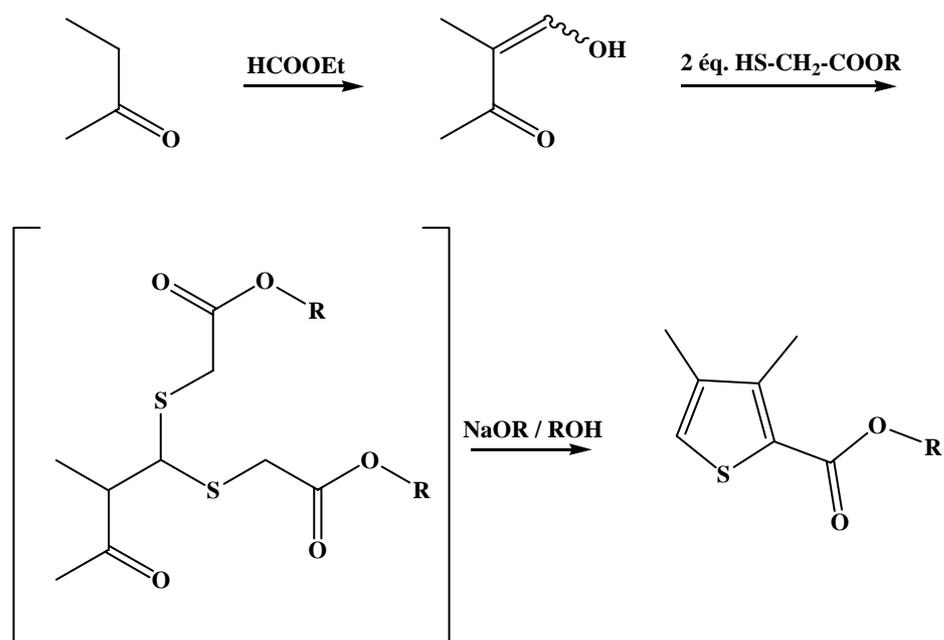


Schéma 33

Nous allons tenter d'accéder à la thiénoimidazolone **2b** au départ de l' α -hydroxyméthylène cétone **43a** en utilisant la synthèse de Fiesselmann. La condensation de 2 équivalents d'ester thioglycolique en catalyse acide conduirait à un intermédiaire dithioacétal **42**. Ce dernier, le plus souvent non isolé, sera en milieu basique directement cyclisé en dérivé thiophénique **2''**. (Schéma 34).

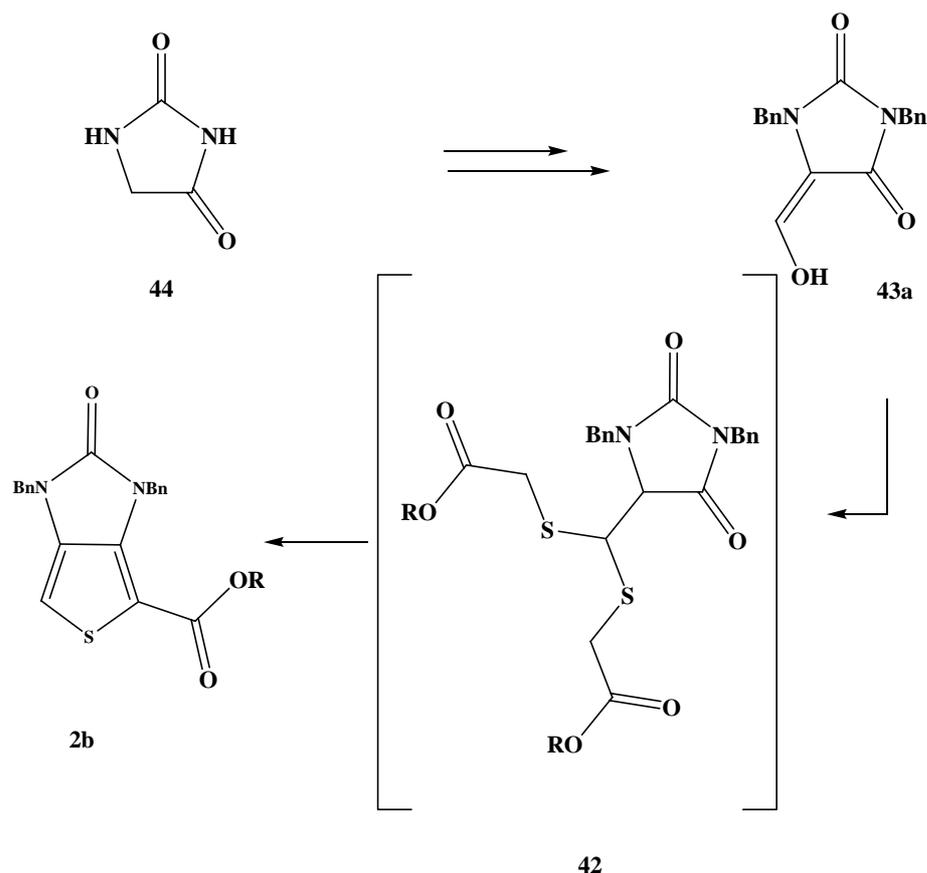


Schéma 34

III-2 Synthèse du 1,3-dibenzyl-5-(hydroxyméthylène)-2,4-imidazolidinedione 43.

Dans la littérature il existe trois méthodes pour synthétiser un groupement hydroxyméthylène cétone. Ces méthodes diffèrent par le choix de la base et du solvant^{47, 48}. En effet, l'action de Na / Et₂O/EtOH, de NaH / Et₂O ou de RONA / C₆H₆ sur un méthylène en alpha d'un groupement attracteur (C=O, CN ...) donne un carbanion qui par attaque nucléophile sur le carbonyle du formiate d'éthyle suivie d'une élimination génère un aldéhyde existant sous différentes formes tautomères. (Schéma 35).

⁴⁷ Ainsworth, C. *Org. Synth. Coll. Vol. 4*, 1963, 536. *Vol. 39*, 1959, 27.

⁴⁸ Woodward, R. B.; Pachter, I. J.; Scheinbaum, M. L. *Org. Synth. Coll. Vol. 6*, 1988, 590. *Vol. 54*, 1974, 37

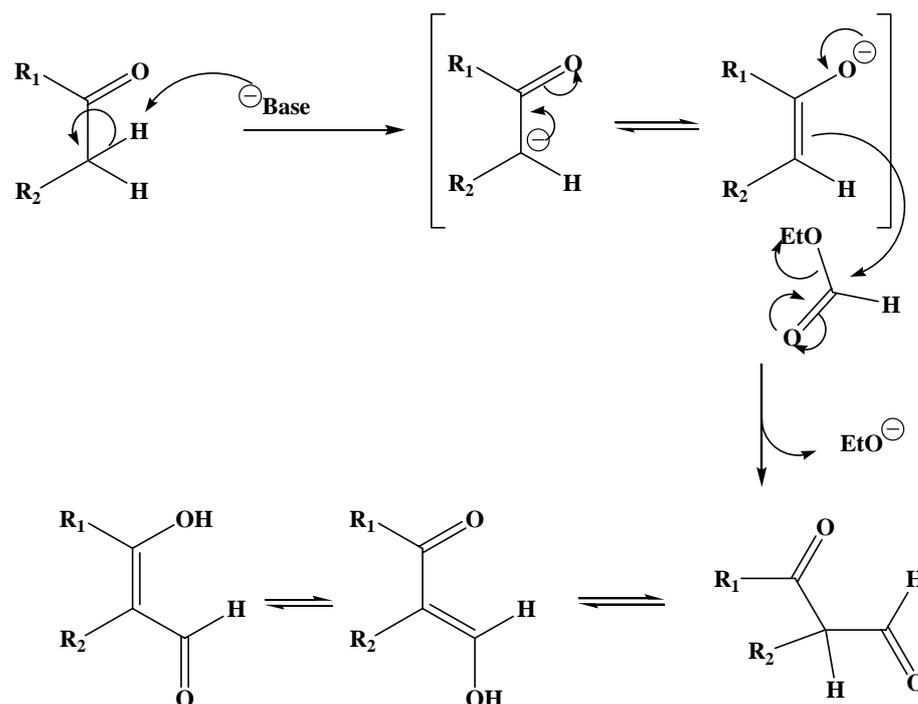


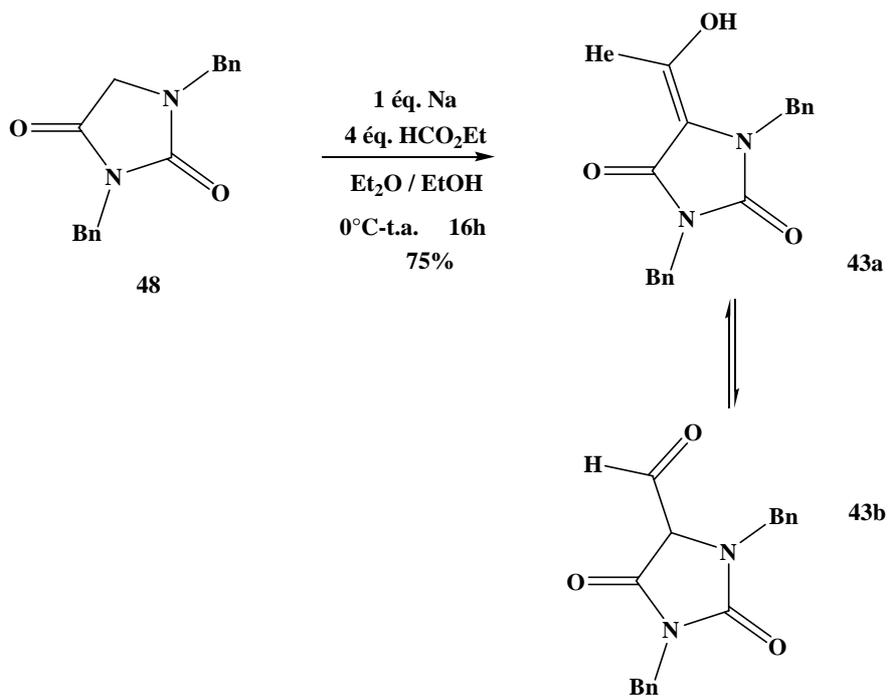
Schéma 35

Le 1,3-dibenzyl-5-(hydroxyméthylène)-2,4-imidazolidinedione **43a** n'a jamais été synthétisé jusqu'ici. Pour des commodités expérimentales, nous avons choisi d'atteindre ce composé par la méthode utilisant le sodium.

Résultats :

L'action de 1,5 équivalents de formiate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium formé *in situ* dans Et₂O sur le composé **48** nous a permis d'obtenir le composé voulu **43a** et **43b** avec un rendement de 20%. (Schéma 36)

Après optimisation de la réaction avec la mise en réaction de 4 équivalents de formiate d'éthyle nous avons pu obtenir un rendement de 75%.



Sch\u00e9ma 36

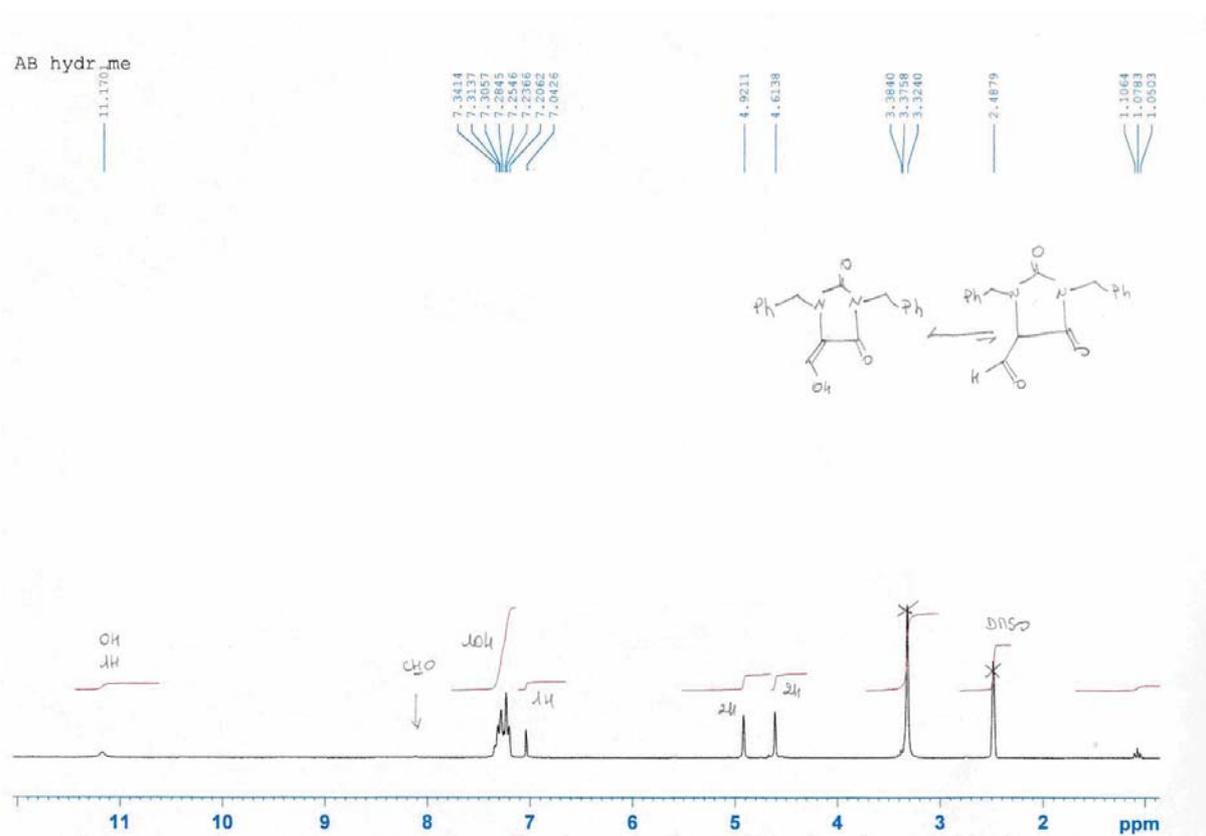


Figure 4

L'hydrogène éthylénique He de la forme énolique (**43a**, Schéma 36) est observé à 7,04 ppm et celui de l'hydroxyle à 11,17 ppm sur le spectre RMN ^1H représenté en Figure 4. D'après cette observation, nous pouvons conclure que l'équilibre céto-énolique est majoritairement déplacé vers la forme énolique de l'aldéhyde.

III-3 Tentative de synthèse du noyau thiophénique par la méthode de Fiesselmann via l'intermédiaire **42**.

Le composé **42**, intermédiaire de la synthèse thiophénique de Fiesselmann, est obtenu par condensation du composé **43** avec 2 équivalents d'ester thioglycolique en catalyse acide et sans solvant. La condensation se fait selon le schéma 37 qui suit:

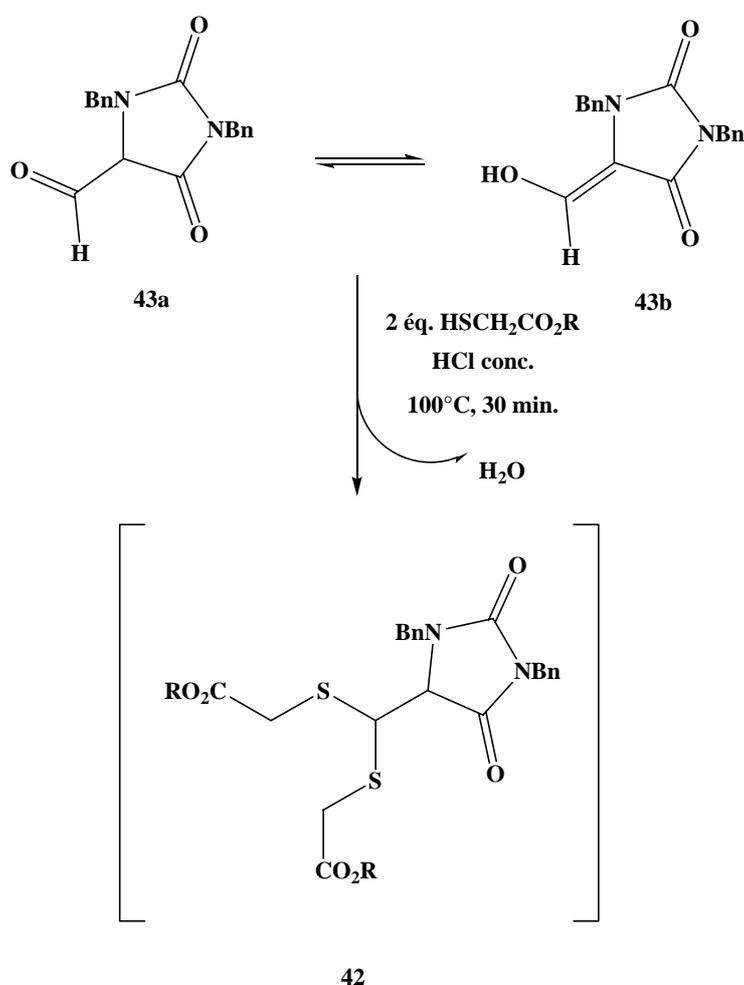


Schéma 37

Le composé **42** n'est pas isolé. L'eau formée dans le milieu est éliminée par distillation azéotropique avec le benzène.

Ensuite, suivant l'ester thioglycolique condensé, un mélange d'alcoolate dans l'alcool approprié ou une autre base est ajouté dans le milieu afin de procéder à la cyclisation.

Différentes conditions de cyclisation de l'intermédiaire **42** ont été testées :

-le traitement par un alcoolate dans l'alcool approprié au reflux pendant 15 minutes ne permet d'isoler que l'intermédiaire **42**. Au reflux pendant 24 heures l'hydantoïne dibenzylée **48** de départ ainsi que l'acide thioglycolique sont isolés après traitement. Etant donné les résultats observés lors de ces deux expériences, nous pouvons penser qu'avec l'alcoolate utilisé le carbanion voulu a été probablement formé du fait de l'acidité des protons, mais que l'attaque nucléophile qui favorise la cyclisation ne se fait pas. Une augmentation du temps de chauffage n'a conduit qu'à une dégradation du produit de départ.

-le traitement par 1,2 équivalents de DBU au reflux de la pyridine⁴⁹ nous donne l'hydantoïne dibenzylée de départ **48** et l'ester thioglycolique. Ce changement de base et de solvant n'a conduit qu'à une dégradation du produit de départ.

Etant donné l'échec de cyclisation de notre intermédiaire **42**, nous nous sommes tourné vers une autre voie de synthèse des thiophènes.

IV- Thiénoimidazolone à partir de la β -chlorovinylcétone de l'hydantoïne

S'inspirant des travaux de Fiesselmann, Hauptmann *et al.* ont synthétisé des dérivés thiophéniques par condensation de dérivés chloroformylés avec un ester thioglycolique suivie d'une cyclisation dans la pyridine. (Schéma 38).

⁴⁹ Thèse Joseph, D., Université de Metz **1995**.

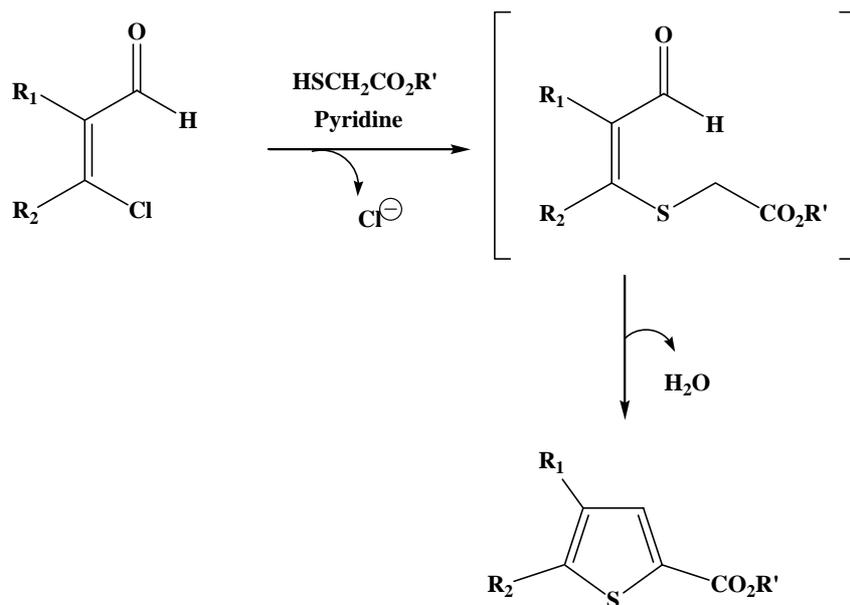


Schéma 38

Hauptmann montre également que les cétones vinyliques β chlorées traitées dans les mêmes conditions permettent également de synthétiser des dérivés du thiophène. (Schéma 39).

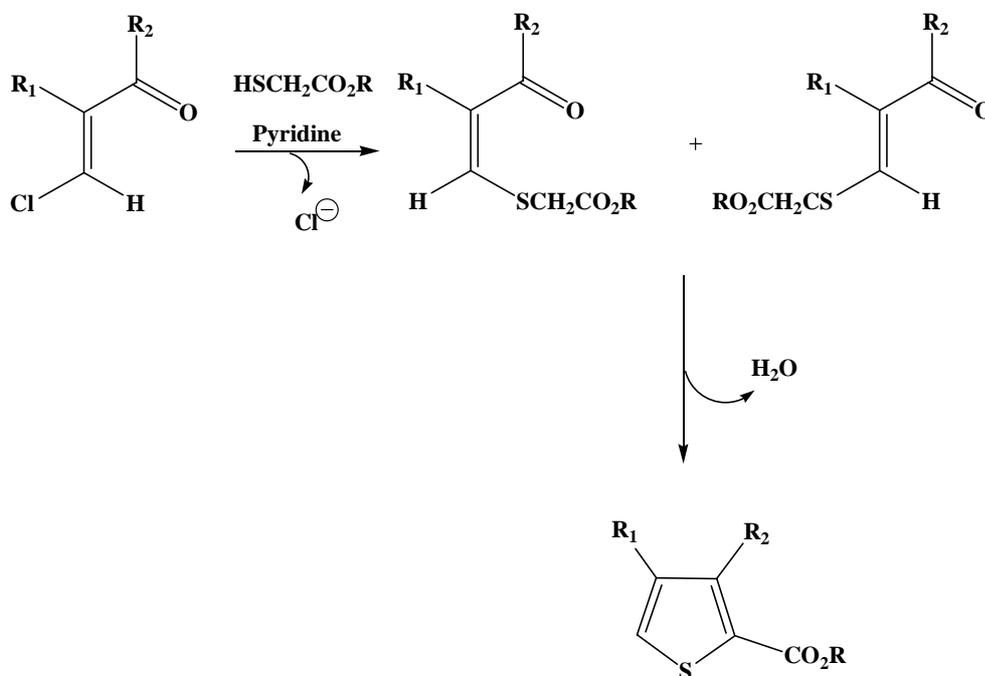


Schéma 39

Après avoir synthétisée la β chlorovinyle cétone **46** de l'hydantoïne, nous présenterons la synthèse du cycle thiophénique à partir de la méthode de Hauptmann modifiée notamment au niveau du choix de la base et du solvant.

IV-1 Synthèse du 1,3-dibenzyl-5-(chlorométhylène)-2,4-imidazolidinedione **46**

Les cétones vinyliques β chlorées peuvent être obtenues au départ de dérivé hydroxyméthylénique de deux manières différentes :

- par action du chlorure de thionyle (SOCl_2)
- par action du réactif de Vilsmeier-Haack (POCl_3/DMF)

Le 1,3-dibenzyl-5-(chlorométhylène)-2,4-imidazolidinedione **46** n'a jamais été synthétisé, nous allons utiliser la deuxième méthode pour la synthétiser.

Résultats :

L'action d'un équivalent du réactif de Vilsmeier-Haack (POCl_3/DMF) dans le DMF à 60°C sur le composé **43** nous a permis d'isoler le composé **46** avec un rendement non optimisé de 60% après purification. (Schéma 40).

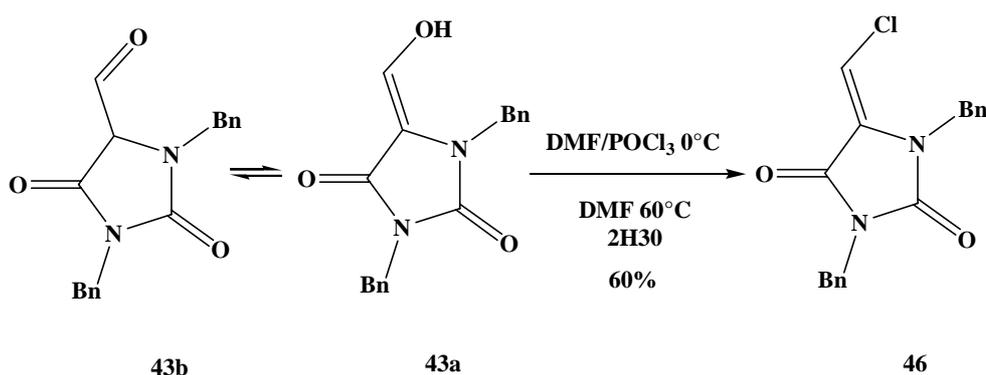


Schéma 40

Le mécanisme proposé pour cette réaction est représenté sur le Schéma 41 qui suit :

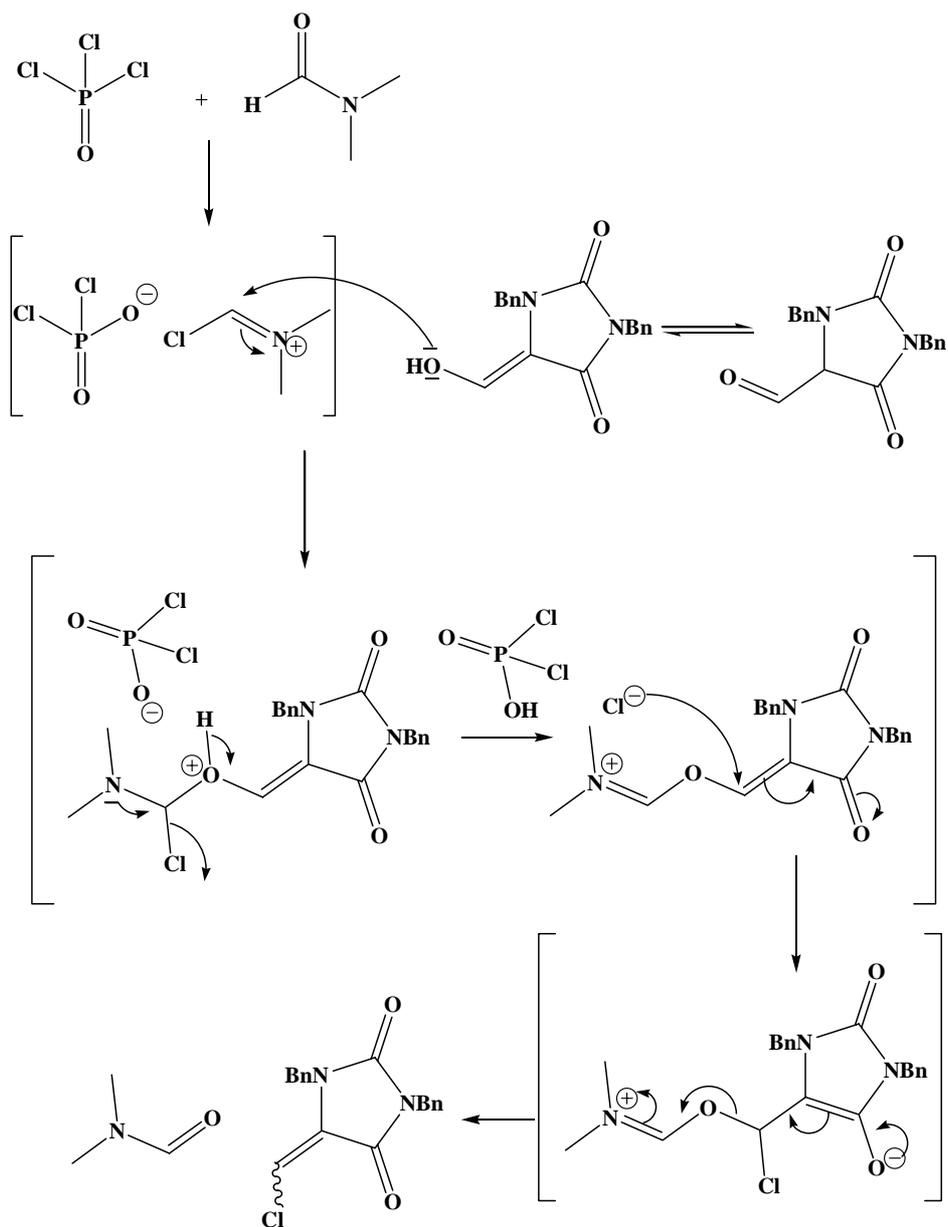


Schéma 41

Contrairement à ce que nous pouvons prévoir, c'est-à-dire la formation des deux isomères du fait de la libre rotation de la liaison simple, après l'addition de l'atome de chlore, le spectre RMN ¹H du composé **46** (Figure 5) montre que nous n'avons isolé qu'un seul isomère. Ceci peut être expliqué par la gêne stérique probablement engendrée par l'addition du réactif de Vilsmeier-Haack lors de la formation de l'intermédiaire réactionnel mais aussi par la stabilité probable de l'un des deux isomères.

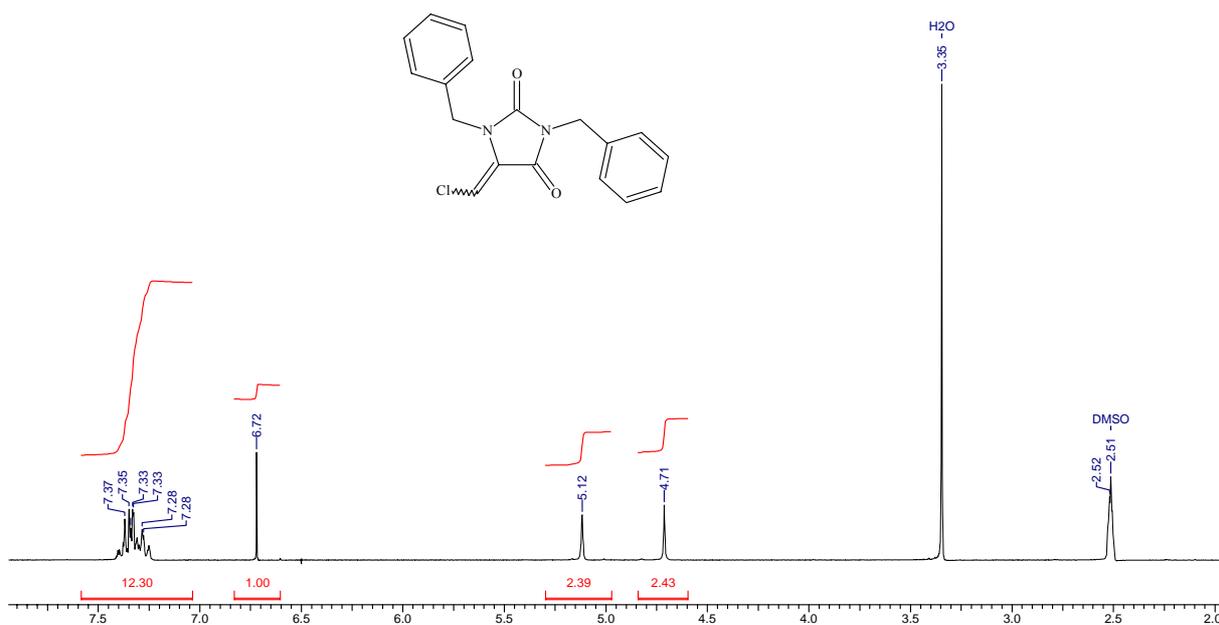


Figure 5

L'isomère que nous avons isolé n'est pas assigné. Le composé **46** obtenu est utilisé dans la suite de la synthèse.

IV-2 Tentative de synthèse du noyau thiophénique selon Hauptmann

Le composé **46** obtenu précédemment est mis en réaction avec une quantité équimolaire de thioglycolate de méthyle et de K_2CO_3 dans le DMF à température ambiante pendant 16 heures pour donner le composé **45** avec un rendement de 95%. (Schéma 42).

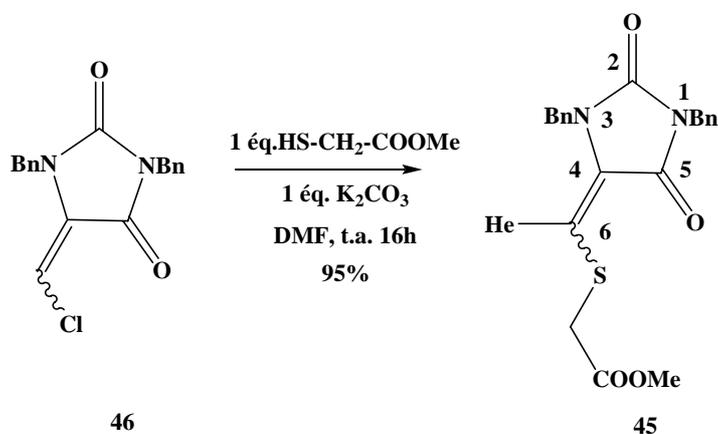


Schéma 42

Du point de vue mécanistique la réaction peut se dérouler en deux temps. D'abord une addition 1,4 du thioglycolate sur le composé **46** suivie d'une élimination. (Schéma 43).

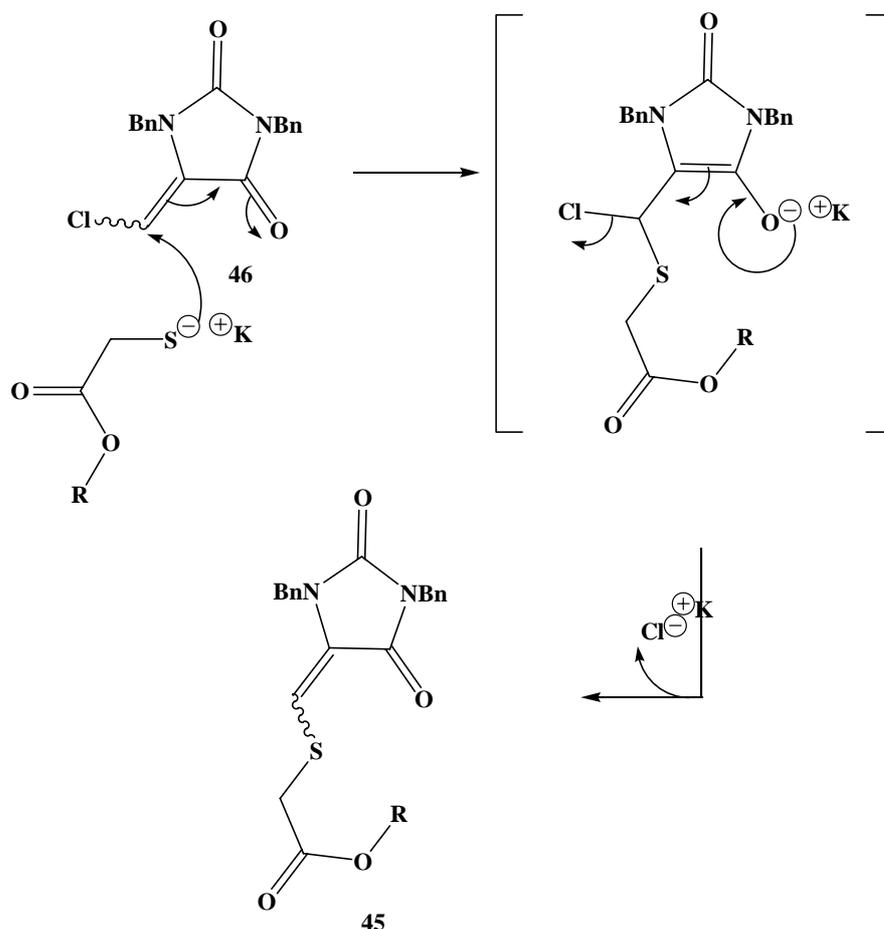
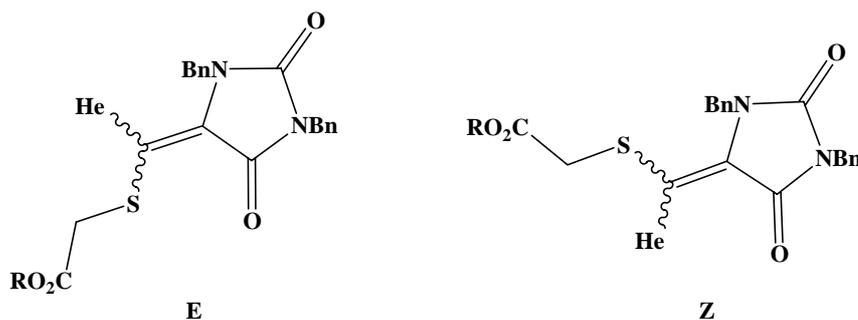


Schéma 43

Pour les mêmes raisons précédemment citées lors de la formation du dérivé chloré **46** nous nous attendions à isoler les deux isomères, mais le spectre RMN ^1H (Figure 6) du composé **45** montre que nous avons isolé qu'un seul isomère. Nous pensons que la gêne stérique entre le groupement $-\text{C}(5)=\text{O}$ du cycle imidazolinedione et le groupement $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}$ tendrait à favoriser la formation de l'isomère Z par rapport au E.



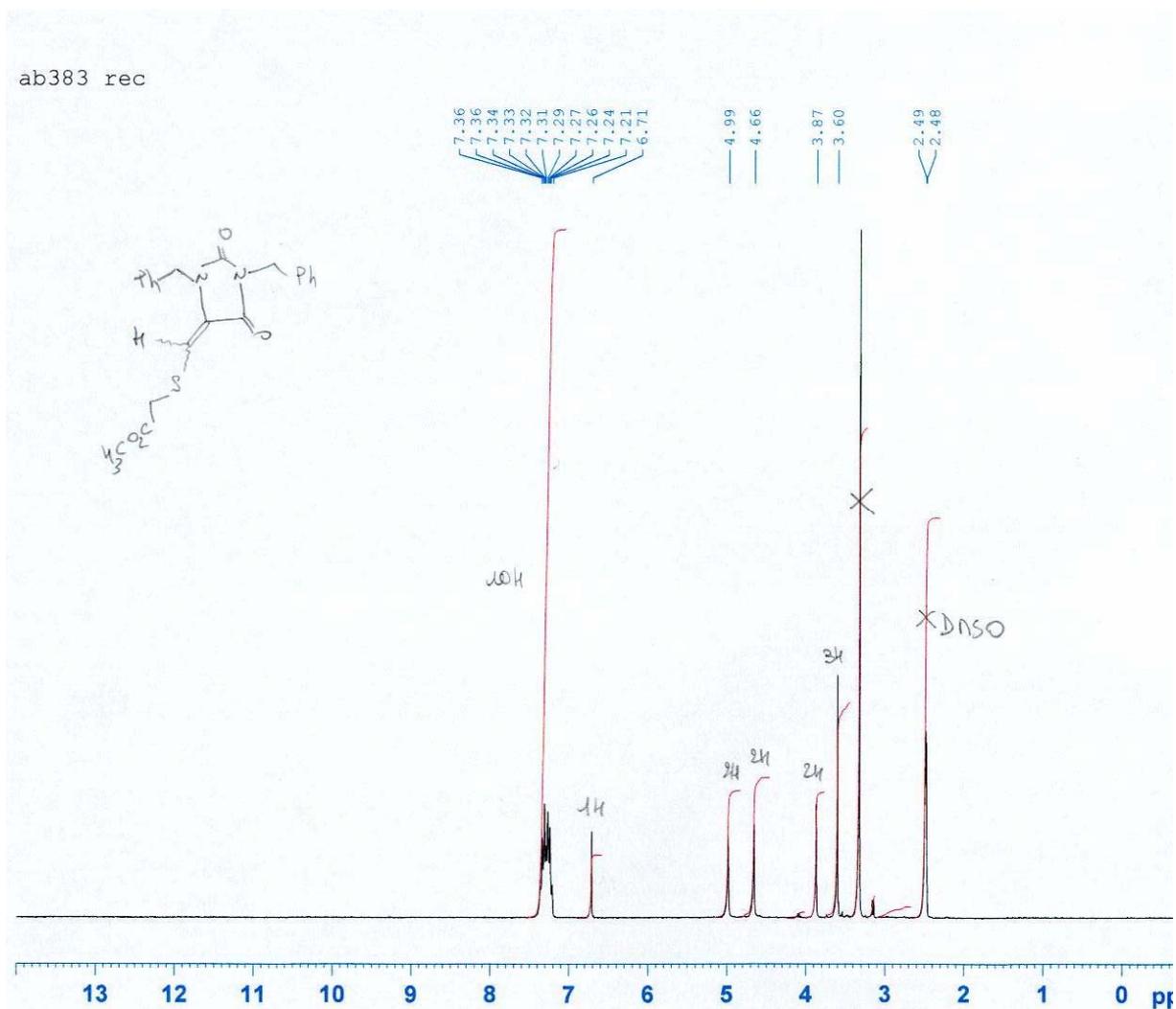


Figure 6

L'exploitation du spectre de corrélation $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ obtenu par la séquence HMBC (Figure 7) permet d'observer une corrélation entre le carbonyle C 5 et le proton éthylénique He porté par le carbone 6. Il en est de même pour l'exploitation du spectre NOESY du composé 46, il n'y a pas de tache de corrélation entre l'hydrogène éthylénique (encadré) et les $-\text{CH}_2-$ benzyliques. (Figure 8)

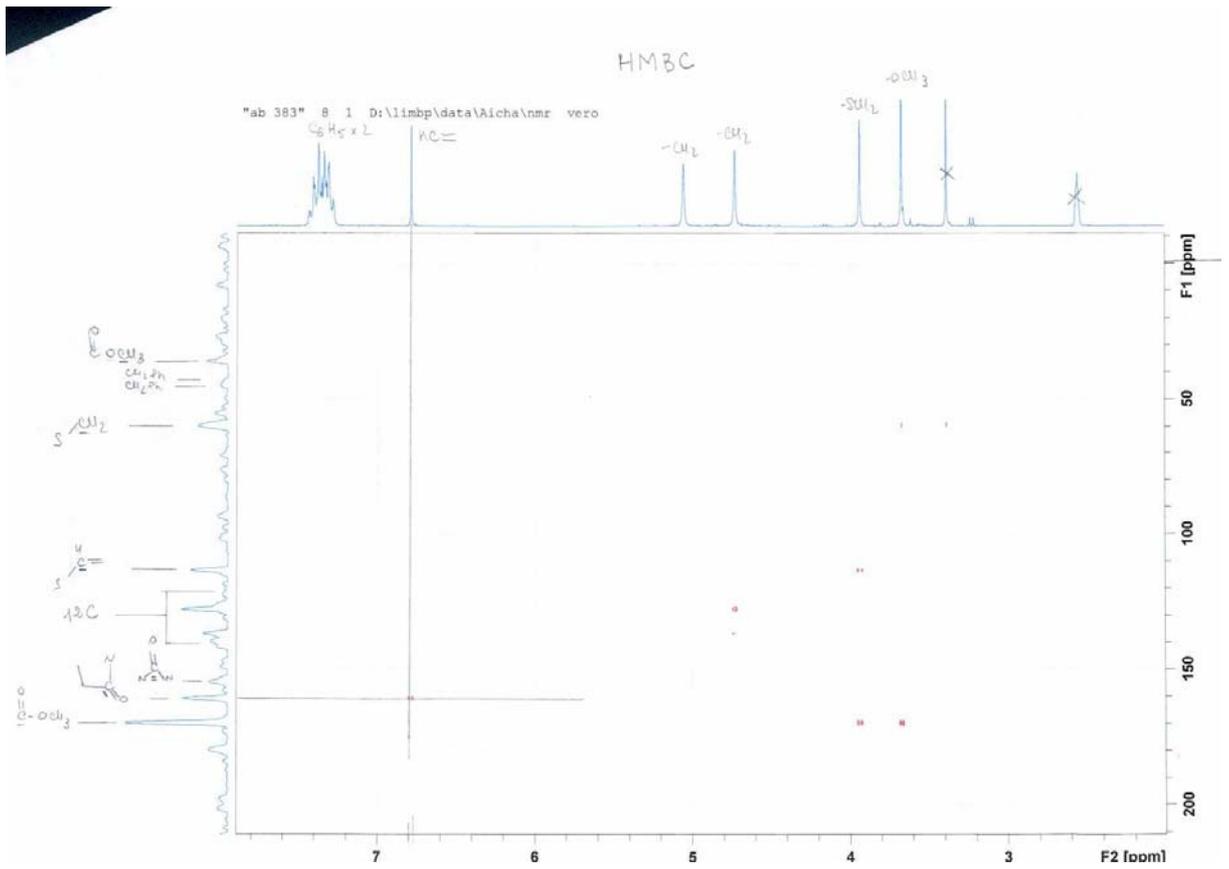


Figure 7

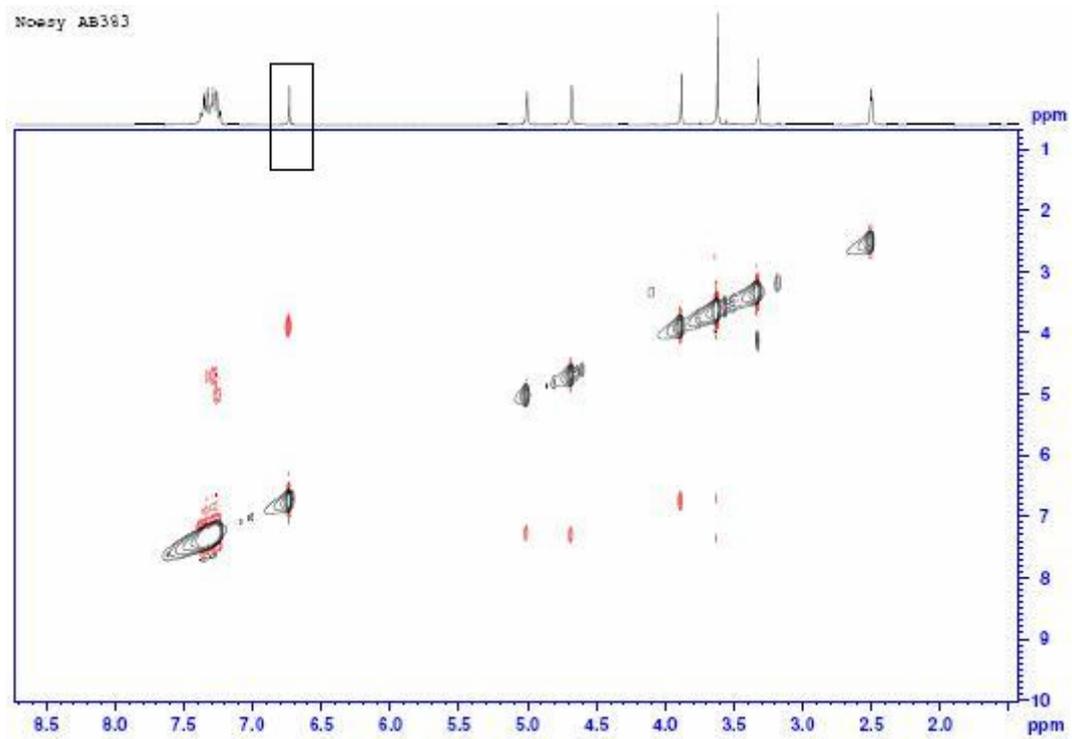


Figure 8

Ces observations nous permettent de dire que notre hypothèse que seul l'isomère *Z* a été formé est plausible. Nous pouvons noter que la simulation faite sur Pro-Chemist-Model (Figure 9) montre que l'isomère *Z* présente une énergie plus basse que l'isomère *E* (non représenté) et de ce fait l'isomère *Z* serait plus stable.

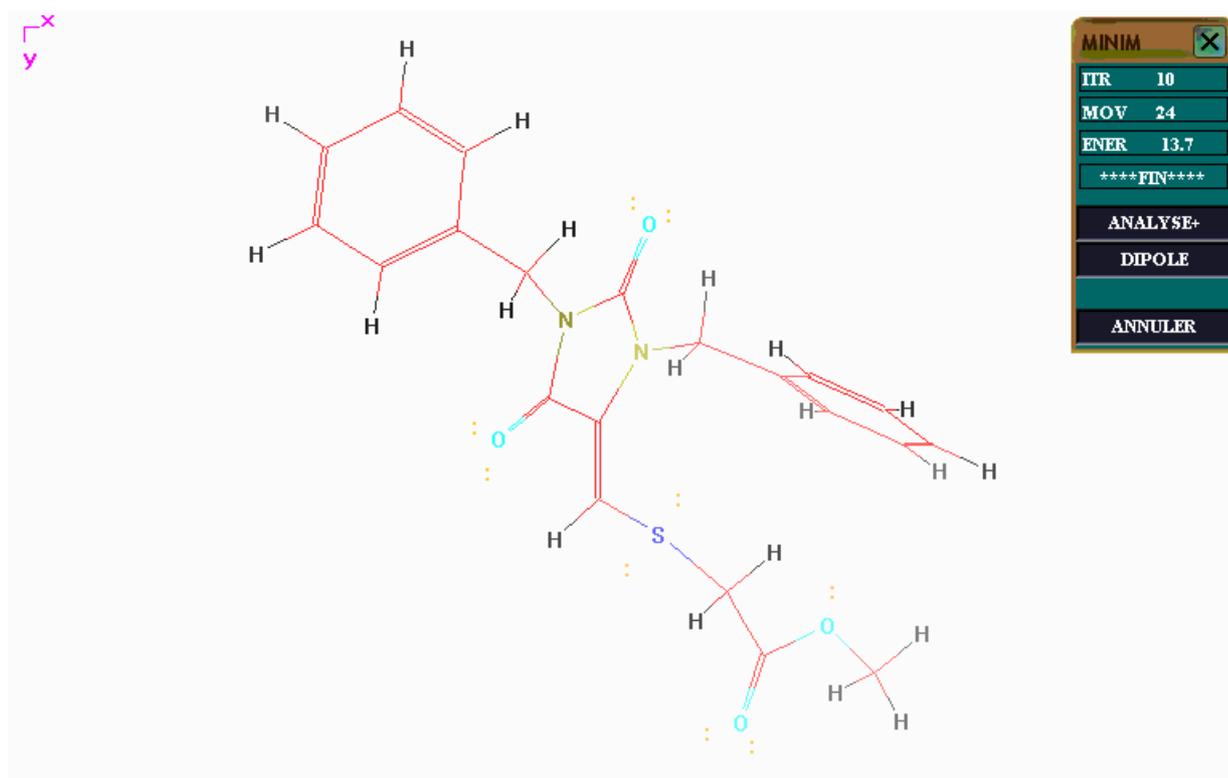


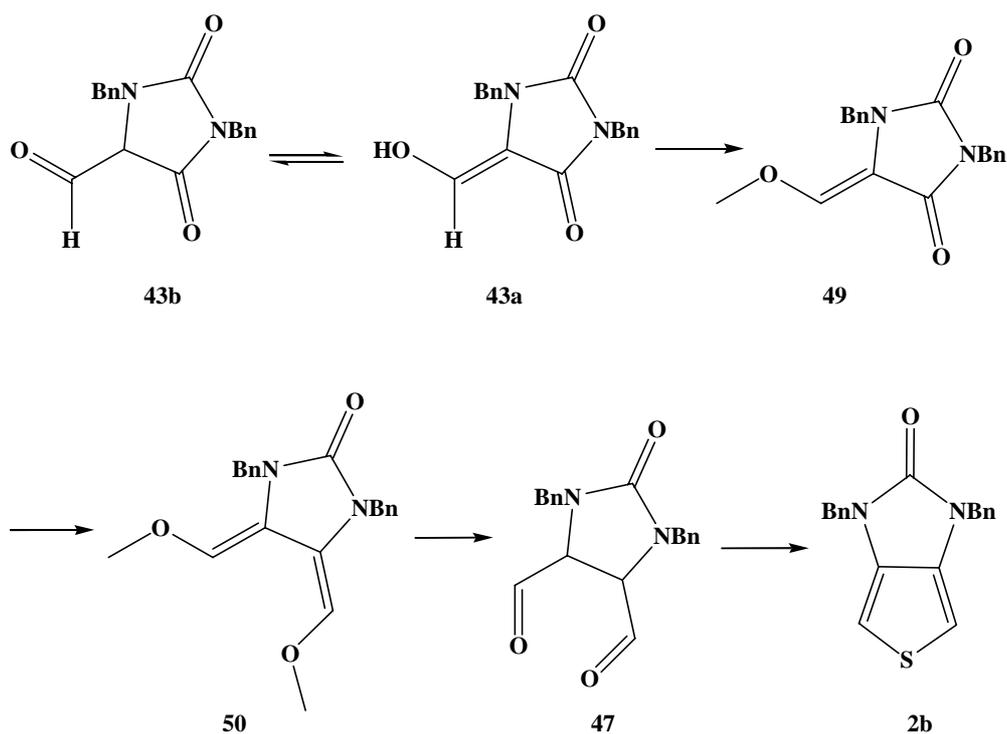
Figure 9

Bien que seul l'isomère *E* soit capable de se cycliser pour donner le noyau thiophénique désiré, nous avons qu'en même engagé le produit **45** obtenu, probablement l'isomère *Z*, dans une réaction de cyclisation en milieu basique ; une isomérisation étant espérée.

Après différentes tentatives de cyclisation du composé **45** et quelques soient les conditions ou les bases utilisées, nous n'avons jamais pu isoler le produit de cyclisation **2b** désiré. L'isomérisation attendue ne s'est pas produite.

V- Synthèse du thiophène selon la méthode de Paal-Knorr

Nous venons de voir dans ce chapitre que les différentes tentatives de cyclisation des composés **42** et **45** mises en œuvre n'ont pas abouti. Nous nous sommes tournés vers une autre voie de synthèse du thiophène désiré. Celle-ci est basée sur la méthode de Paal-Knorr qui met en réaction un composé dicarboxylé 1,4 et un agent de sulfuration comme par exemple le P_2S_5 ou le réactif de Lawesson.



L'hydroxyméthylène **43** sera dans un premier temps bloqué sous forme d'éther vinylique **49**, puis le carbonyle en position 5 va être engagé dans une réaction de Wittig pour donner un deuxième éther vinylique. La molécule **50** ainsi obtenue sera déprotégée pour donner **47** avant de subir l'action du réactif de Lawesson. (Schéma 44).

V-1- Protection de l'hydroxyméthylène cétone **43**.

Cette protection s'est faite sous forme d'un éther vinylique. Pour ce faire nous avons utilisé le diazométhane. Il a été démontré que lorsqu'on est en présence d'un équilibre céto-énolique l'action du diazométhane conduit à l'éther d'énol⁵⁰.

Résultat :

Après avoir synthétisé de la nitrosométhylurée⁵¹, une solution fraîche de diazométhane dans l'éther a été préparée. La mise en réaction de l'hydroxyméthylène cétone **43** avec la solution étherée de diazométhane⁵² génère le composé **49** désiré avec un rendement de 90% (Schéma 45).

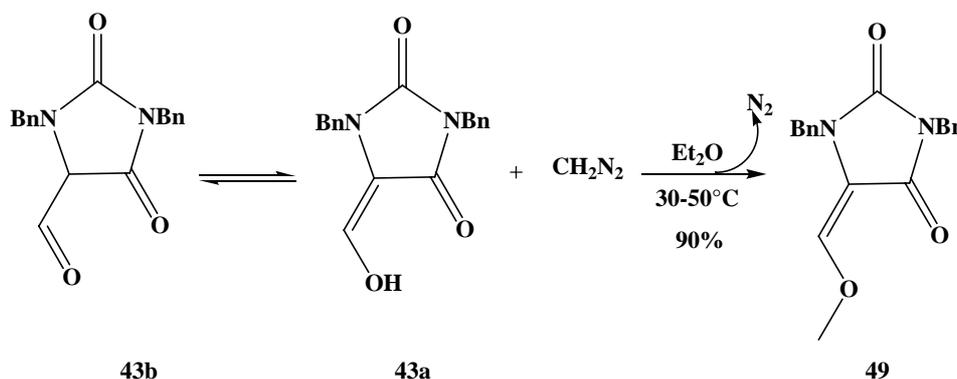


Schéma 45

V-2 Tentative de synthèse du 1,3-dibenzyl-4,5-bis(méthoxyméthylène)-2-imidazolidinone **50**.

Il est nécessaire de synthétiser une deuxième fonction aldéhyde ou une forme cachée, pour la synthèse future du thiophène par la méthode de Paal-Knorr. Pour cela nous avons engagé le produit **49** obtenu précédemment dans une réaction de Wittig avec l'ylure de phosphine du chlorométhyl méthyl éther.

⁵⁰ Newer Methods of Preparative organic Chemistry, Interscience Publishers, Inc., New York, **1948**, p 519.

⁵¹ Arndt, F.; Amstutz, E. D.; Myers, R. R.; *Organic Syntheses, Coll. Vol. II*, **1943**, 461. *Vol. 15*, **1935**, 48.

⁵² Newer Methods of Preparative organic Chemistry, Interscience Publishers, Inc., New York, **1948**, p 566.

La réaction a été testée en utilisant deux bases différentes. Dans le premier cas la base a été l'hydrure de sodium dans le THF à froid. Dans le second cas, ce fût le *n*-BuLi dans le THF à froid (Schéma 46). Malgré les différentes conditions opératoires appliquées au composé **49**, le composé **50** n'a jamais été isolé après traitement de la réaction, seul le produit départ est récupéré.

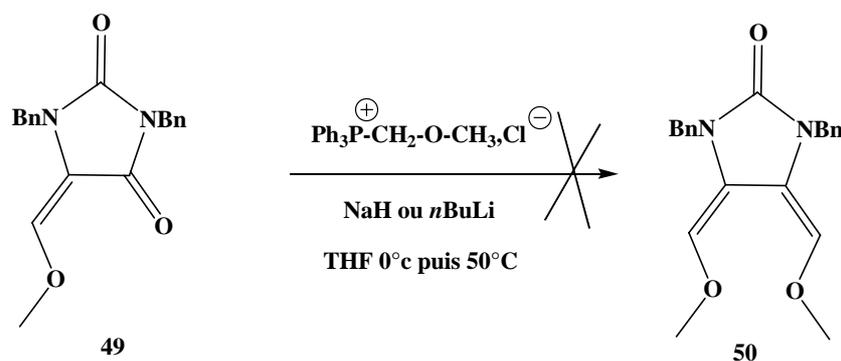
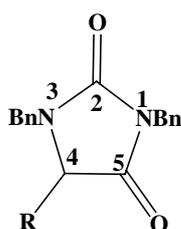
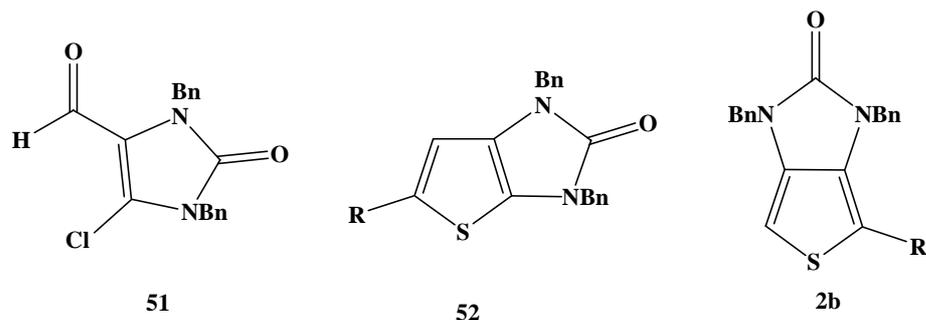


Schéma 46

N'ayant pas pu obtenir la thiénoimidazolone **2b** désirée, que ce soit par la méthode de Fiesselmann, Hauptmann ou celle de Paal-Knorr, nous avons pensé que le carbonyle C(5)O est peu réactif et qu'il est probablement engagé dans une fonction amide avec l'azote N(1) ce qui expliquerai les difficultés de fonctionnalisation (cyclisation et réaction de Wittig).



A la suite de ces différentes réactions nous avons voulu tester la réactivité de l'hydantoïne face au réactif de Vilsmeier-Haack et par la même la réactivité du carbonyle C(5)O pour tenter d'obtenir le chloroformyle **51**. Ce dernier est un intermédiaire de la thiéno[2,3-*d*]imidazolone **52** isomère de la thiéno[3,4-*d*]imidazolone **2b** ciblée, au départ du composé **51** nous tenterons aussi d'accéder à d'autres bicycles intéressants.



VI- Synthèse et étude de la réactivité du composé **51**

VI-1 Bibliographie

Les dérivés « β chloroacroléinique », obtenus par action du réactif de Vilsmeier-Haack sur une cétone α -méthylénique, sont très souvent utilisés comme intermédiaires dans la synthèse d'hétérocycles à un ou deux hétéroatomes⁵³. De ce fait ils entrent dans la synthèse des thiophènes soit par action d'un ester thioglycolique en milieu basique soit par action conjuguée du sulfure de sodium nonahydraté (Na_2S , $9\text{H}_2\text{O}$) et d'un halogénure activé, la cyclisation étant toujours réalisée par un milieu basique.

Lorsque les hétérocycles visés sont les sélénophènes, Na_2S , $9\text{H}_2\text{O}$ est remplacé par le séléniure de sodium (Na_2Se).

La synthèse des isoxazoles requiert une transformation préalable du chloroformyle en oxime ou en azido-aldéhyde correspondants qui après cyclisation donne l'hétérocycle visé.

Dans le cas des pyrazoles, les dérivés chloroformylés sont mis en réaction avec des hydrazines.

VI-2 Synthèse du composé **51**

Pour synthétiser le composé **51** nous avons mis en réaction l'hydantoïne dibenzylé **48** avec le réactif de Vilsmeier-Haack. (Schéma 47)

⁵³ Sekhar, B. C. ; Ramadas, S. R. ; Ramana, D. V. *Heterocycles* **2000**, 53, 941 et références citées.

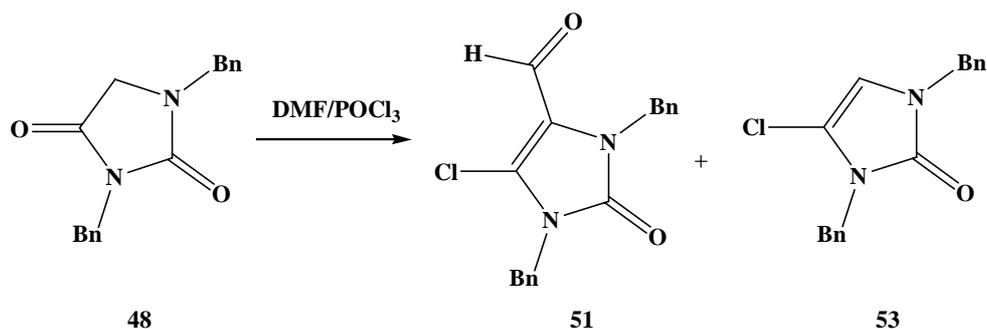


Schéma 47

Les différentes conditions testées sont résumées dans le tableau 1 qui suit :

Essai	POCl ₃ /DMF/ 48 (Eq.)	Solvant T°C, Temps	Rendement %
1	3:3:1	CH ₂ Cl ₂ Reflux, 3h	pas de réaction
2	3:3:1	DMF 60°C, 3h	mélange 48, 51, 53
3	3:3:1	DMF 153°C, 3h	mélange 48, 51, 53
4	2:1:1	DMF 80°C, 16h	mélange 48, 51, 53
5	10:10:1	– 90°C, 5h	51 80%

Tableau 1

Lorsque la réaction est réalisée dans le dichlorométhane dans l'**essai 1** il ne se forme aucun produit.

Lorsqu'elle est faite dans le DMF à 60°C, **essai 2**, nous observons un mélange du composé désiré **51** avec le produit de départ **48** et le dérivé chloré **53** dans les proportions 4 :3 :1 déterminées par RMN ¹H. La formation du dérivé chloré **53** a déjà été montrée, c'est

un intermédiaire dans la formation des dérivés « β chloroacroléiniques »⁵⁴. Le même phénomène est observé pour l'**essai 3**, où la température de la réaction a été augmentée.

Pour l'**essai 4** comme décrit⁵⁵ pour la N-phénylhydantoïne, nous avons fait réagir 1,5 équivalents de DMF avec 3 équivalents de POCl₃, le réactif ainsi obtenu réagit avec **48**. Après un chauffage à 80°C pendant 18 heures cette réaction n'a permis d'isoler que 10% du composé **51** désiré en mélange avec le dérivé chloré **53** et le produit de départ **48**.

Avec ces résultats, nous avons décidé de mettre en réaction, **essai 5**, un très large excès de réactif de Vilsmeier-Haack à savoir 10 équivalents et d'introduire directement sous forme de solide la dibenzylhydantoïne **48** pour éviter de diluer le milieu réactionnel. Ainsi 80% de **51** ont pu être isolé sous forme de solide après purification par chromatographie sur gel de silice.

La reproduction de l'**essai 5** mais dans un temps plus long (18 heures) a permis d'isoler directement sans purification le composé **51** sous forme de solide contrairement à ce qui a été décrit en 2006 par Tan et Chen⁵⁶ qui présentent le composé **51** comme une huile.

L'utilisation de 10 équivalents du réactif de Vilsmeier-Haack pour obtenir le composé **51** avec un bon rendement montre que le carbonyle C(5)O n'est pas totalement engagé dans une fonction amide mais qu'il nécessite des conditions fortes pour réagir.

Disposant du composé **51** nous allons tenter de synthétiser différents bicycles en faisant réagir Na₂S, 9 H₂O, Na₂Se, le chlorhydrate d'hydroxylamine et l'hydrate d'hydrazine successivement.

⁵⁴ Lilienkampf, A.; Johansson, M. P.; Wähälä, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3387.

⁵⁵ Baranov, S. N.; Kochkanyan, R. O.; Zaritovskii, A. N.; Belova, G. I.; Radkova, S. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1975**, *11*, 73.

⁵⁶ Tan, X.; Chen, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4345.

VI-3 Synthèse de thiéno[2,3-*d*]imidazolone 52

Nous allons tout d'abord présenter la synthèse de nouveaux thiénoimidazolones substitués en position 5 par action du thioglycolate de méthyle puis de Na₂S, 9 H₂O suivi d'une alkylation et d'une cyclisation.

Dans un premier temps, le composé **51** est mis en présence de thioglycolate de méthyle et de K₂CO₃ dans le DMF. Une solution de méthanoate de sodium dans le méthanol est ensuite ajoutée pour cycliser l'intermédiaire réactionnel non isolé, le composé obtenu se déshydrate par la suite pour donner le cycle thiophénique. (Schéma 48)

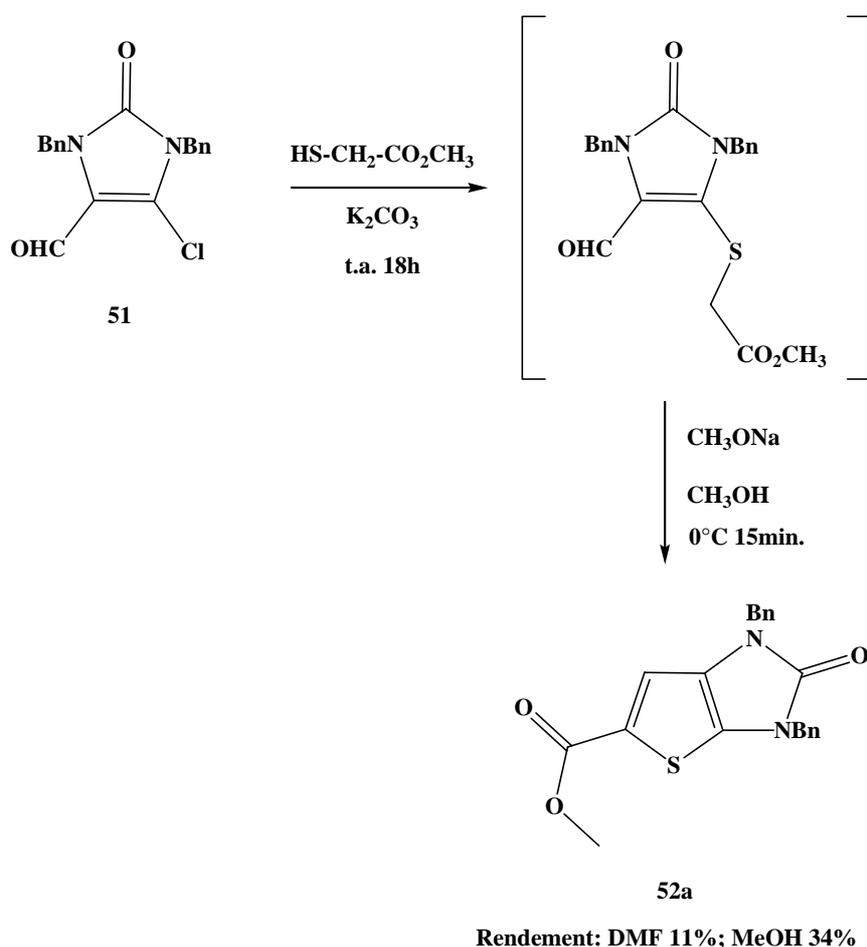


Schéma 48

Ainsi la thiénoimidazolone **52a** avec un ester méthylique en position 5 a pu être isolée avec un rendement de 11%. Lorsque la réaction est effectuée dans le méthanol le rendement est amélioré.

Par la suite, d'autres thienoimidazolones **52b-e** substituées en position 5 ont été synthétisées. Le composé **51** a été mis en présence de Na_2S , 9 H_2O puis d'un halogénure activé. (Schéma 49)

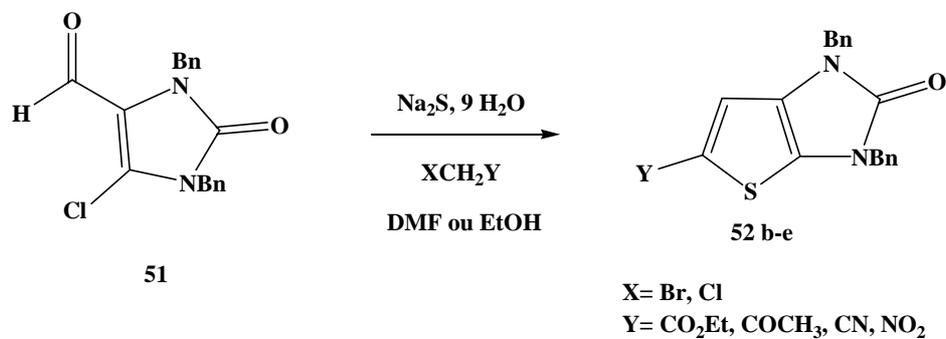


Schéma 49

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 2 qui suit :

Entrée	Réactifs	Thienoimidazolones	Rendement %	
			DMF	ROH
1	$\text{Br-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$	 52 b	15	32
2	$\text{Cl-CH}_2\text{-COCH}_3$	 52 c	29	54
3	$\text{Cl-CH}_2\text{-CN}$	 52 d	7	15
4	$\text{Br-CH}_2\text{-NO}_2$	 52 e	9	2 (DME)

Tableau 2

Les réactions ont été menées dans un premier temps dans le DMF. Cependant, les faibles rendements observés nous ont conduits à chercher un autre solvant pour réaliser les réactions. L'éthanol s'est révélé être un meilleur solvant et nous a ainsi permis d'augmenter les rendements des thiophènes **52b-d**, tandis que le diméthoxyéthane (DME) dans le cas de la synthèse du dérivé nitré **52e** n'a pas permis d'obtenir un meilleur rendement.

Des premiers essais de débenzylation ont été tentés sur le composé **52a** en utilisant du Pd sur charbon à 5 ou 10%, sous atmosphère d'hydrogène ou sous pression d'hydrogène. Le produit attendu n'a pas encore été isolé, seul le produit de départ est récupéré.

VI-5 Synthèse de sélénolo[2,3-*d*]imidazolone **54**

Comme déjà réalisé au Laboratoire⁵⁷, la synthèse de dérivés sélénés au départ de chloroformyle a été testée. Pour ce faire, Na₂Se fraîchement préparé est mis en réaction avec le composé **51** dans du DMF à 60°C. Puis le dérivé halogéné approprié est ajouté, ensuite le milieu est basifié pour permettre la cyclisation, il s'en suit une déshydratation. (Schéma 50)

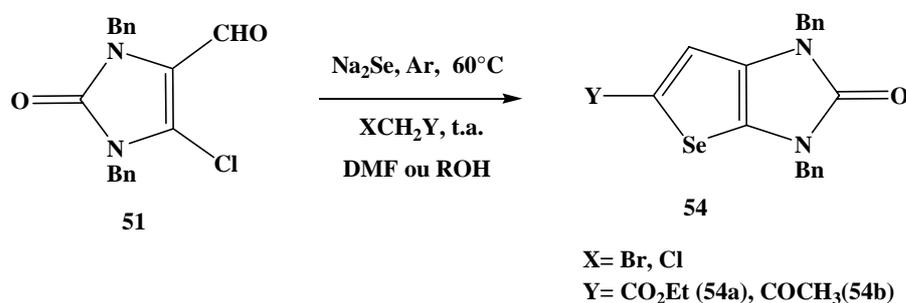


Schéma 50

Comme pour la synthèse des thienoimidazolones **52** les mêmes réactifs sont utilisés, mais dans ce cas les différentes réactions n'ont permis d'isoler que des traces de produit (rendements <= 1%) attendu **54a-b** (Figure 10) après purification par chromatographie sur gel de silice.

⁵⁷ Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis*, **2007**, 1027.

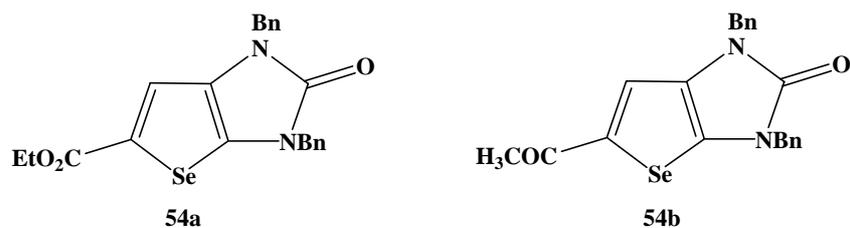


Figure 10

VI-4 Essai de synthèse d'imidazo[4,5-*d*]isoxazol-5-one 56

Le composé **51** a été mis en présence du chlorhydrate d'hydroxylamine dans différentes conditions pour synthétiser l'imidazo[4,5-*d*]isoxazol-5-one **56**. (Schéma 51).

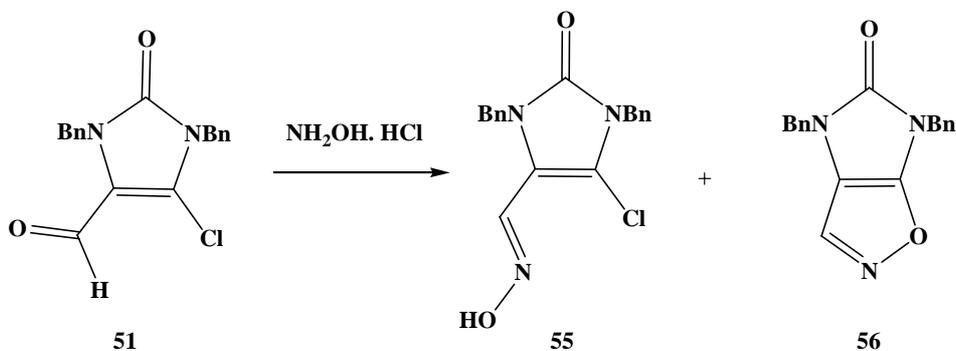


Schéma 51

Essai	Conditions	Rendement %	
		55	56
1	Pyridine ⁵⁸ , reflux	96	0
2	AcONa, EtOH ⁵⁹ , reflux	85	0

Tableau 3

⁵⁸ Gupta, R.; Pathak, D.; Jindal, D. P. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 659.

⁵⁹ Boudet, N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3737.

Dans les deux essais, au reflux de la pyridine ou en présence d'acétate de sodium au reflux de l'éthanol, seule l'oxime **55** a été isolée avec de bon rendement. (Tableau 3)

Nous avons tenté de transformer l'oxime **55** en isoxazole **56**.

L'oxime **55** isolée a été mise en réaction avec du K_2CO_3 au reflux de l'éthanol pour la cyclisation. Après 18 heures aucune réaction n'est observée. (Schéma 52)

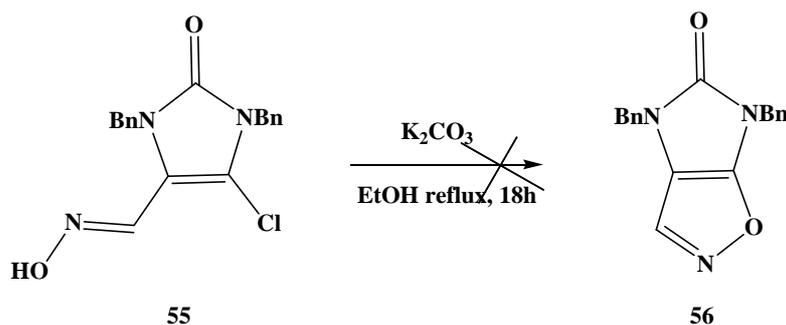


Schéma 52

N'ayant pas pu cycliser l'oxime nous allons tenter une déshydratation pour former le nitrile. Ce nitrile pourra réagir avec le Na_2S , 9 H_2O puis avec un dérivé halogéné activé pour donner des composés 6-aminothiénoimidazolones substitués en position 5 après cyclisation.

Dans un premier temps la déshydratation dans l'anhydride acétique comme décrit au Laboratoire, à savoir par chauffage au reflux de l'anhydride acétique, a été tentée. Mais là aussi le nitrile **57** ciblé n'a pas été obtenu, et l'oxime n'a pas réagi dans ces conditions. (Schéma 53)

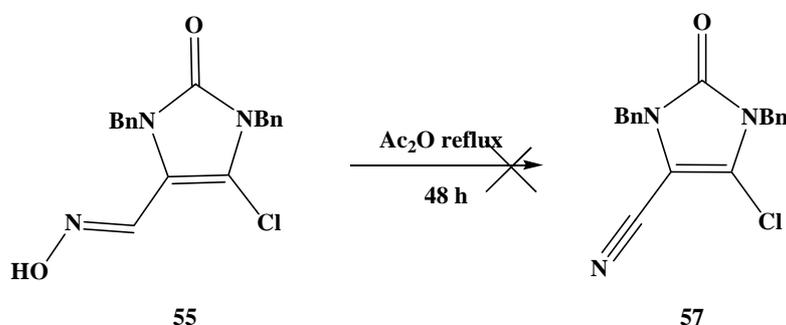


Schéma 53

Une déshydratation, dans l'acide polyphosphorique (PPA) à chaud pendant 18 heures, a également été tentée. Le dérivé nitrile **57** souhaité n'a pas pu être isolé, seul le produit de départ **55** est récupéré (Schéma 54).

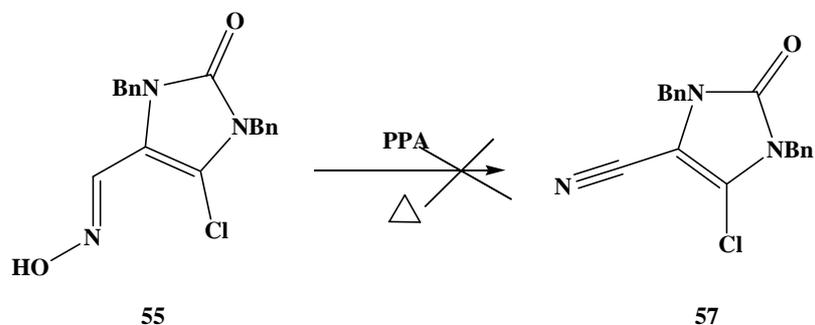


Schéma 54

Une autre déshydratation utilisant le POCl_3 dans le chloroforme⁶⁰ a été tentée mais sans plus de succès. (Schéma 55)

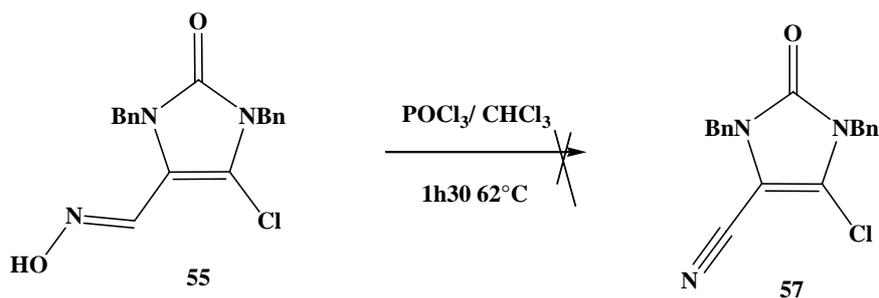


Schéma 55

L'obtention du nitrile a aussi été tentée au départ de l'aldéhyde directement. Ainsi le composé **51** est mis à chauffer pendant 40 minutes dans l'acide formique en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine⁶¹. Le nitrile **57** attendu n'est pas obtenu seul l'oxime **55** est isolée avec un rendement quantitatif. (Schéma 56)

⁶⁰ Thèse G. Kirsch. Université de Metz **1985**.

⁶¹ Olah, G. A.; Keumi, T. *Synthesis* **1979**, 112.

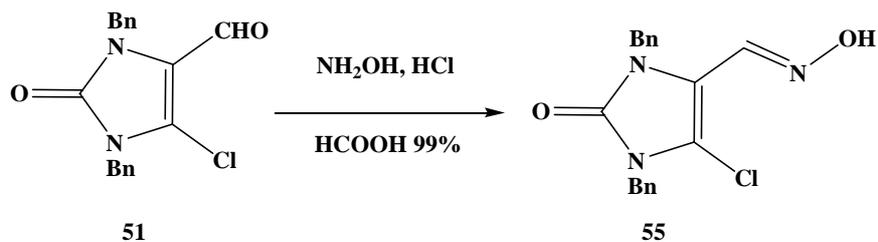


Schéma 56

VI-5 Essai de synthèse d'imidazo[4,5-c]pyrazol-5-one 58

Le composé **51** est chauffé au reflux de l'éthanol en présence d'hydrate d'hydrazine (Schéma 57). Le produit **58** n'est pas isolé ; de plus nous observons une dégradation du produit de départ.

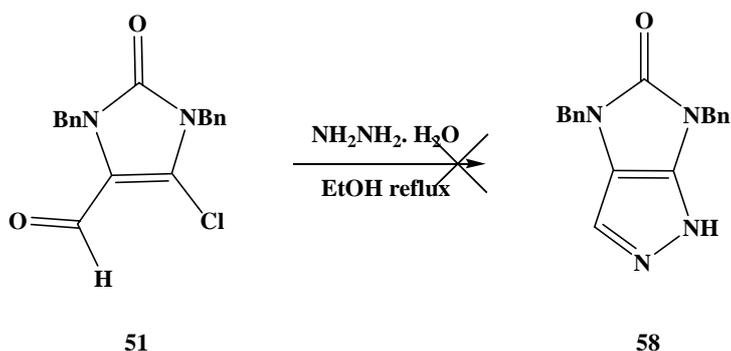


Schéma 57

Avec ces différents résultats nous pensons que l'étape de cyclisation sur l'atome de chlore ne s'effectue pas.

Il semblerait que lorsque une double liaison est créée en dehors du cycle à 5 chaînons, la molécule présenterait une certaine rigidité due à des tensions de cycle qui empêcherait toute cyclisation.

VII- Conclusion

Après protection de ces azotes, l'hydantoïne **44** commerciale a été utilisée comme cycle de base pour accéder à la tétradéhydrobiotine **2**. Différentes tentatives de synthèse du noyau thiophénique sous-jacent ont été mises en œuvre.

L'intermédiaire dithioacétalique **42**, obtenu au départ de l'hydroxyméthylène **43**, soumis aux conditions de synthèse de thiophène selon Fiesselmann (voie a), n'a entraîné qu'une dégradation.

Le thioéther vinylique **45**, obtenu sous la forme d'un seul isomère, synthétisé à partir de la chlorovinyl cétone **46**, a été engagé dans une réaction de cyclisation pour obtenir un thiophène selon Hauptmann (voie b). L'isomère obtenu ne s'est pas cyclisé comme attendu.

L'ultime stratégie de synthèse de la tétradéhydrobiotine **2** au départ de l'hydantoïne **44** fût celle utilisant la synthèse de Paal-Knorr (voie c). Le premier intermédiaire **49** a été obtenu par réaction du diazométhane sur l'aldéhyde **43a**. Le divinyléther **50**, deuxième intermédiaire, n'a pas pu être isolé après différentes tentatives.

Après plusieurs tentatives, la synthèse du dérivé chloroformylé **51** de l'hydantoïne a été mise au point par action de 10 équivalents du réactif de Vielsmeier-Haack sur l'hydantoïne protégée **48**.

Avec le dérivé chloroformylé **51** de l'hydantoïne de nouveaux thiéno[2,3-*d*]imidazolones **52 a-e** substitués en position 5 ont pu être synthétisés avec des rendements acceptables en 3 étapes, ce qui a fait l'objet d'une publication.

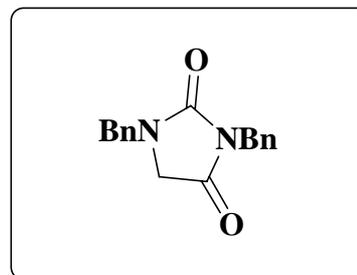
Des difficultés de cyclisation ont été rencontrées lors de la tentative de synthèse d'imidazo[4,5-*d*]isoxazol-5-one **56** et d'imidazo[4,5-*c*]pyrazol-5-one **58**.

Les premiers essais de synthèse du dérivé acrylonitrile pour pouvoir accéder à des dérivés thiéno[2,3-*d*]imidazolones aminés sont pour le moment infructueux.

Partie expérimentale

-1,3-Dibenzyl-2,4-imidazolidinedione 48:

Dans un ballon muni d'une agitation magnétique contenant 5 g (0,05 mol) d'hydantoïne **44** et 15,2 g (2,2 éq., 0,11 mol) de K_2CO_3 dans 100 mL de DMF, sont ajoutés 13,08 mL de bromure de benzyle. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est versé dans de l'eau glacée puis extrait 3 fois avec Et_2O . Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de Mg, filtrées puis concentrées sous pression réduite.



Aspect : cristaux incolores

Rendement : 90%

PF_{ob} : 68-70°C (cyclohexane); **PF_{lit}** : 46-48°C.

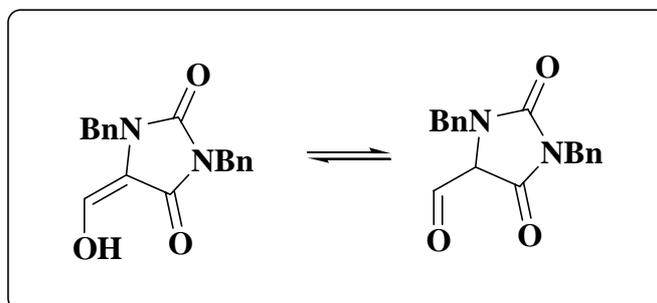
RMN ¹H (CDCl₃) : δ: 3,7 (s, 2H) ; 4,5 (s, 2H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,17-7,38 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 42,66 ; 46,77 ; 49,10 ; 126,27-129,51 (10 C) ; 135,29 ; 136,01 ; 156,56 ; 169,52.

-1,3-Dibenzyl-2,5-dioxo-4-imidazolidinecarbaldéhyde 43:

Dans un ballon muni d'un thermomètre et d'une agitation magnétique 10 g (35,7 mmol) de dibenzylhydantoïne **48** et 2,57 mL (4 éq., 0,142 mol) de formiate d'éthyle sont ajoutés à une suspension de 0,82 g (1 éq., 0,0357 mol) de Na dans 100 mL de Et_2O à 0°C. Quelques gouttes d' $EtOH$ sont ajoutées pour démarrer la réaction. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 4 heures puis à température ambiante pendant 16 heures.

En fin de réaction 5 mL d' EtOH sont ajoutés ; ensuite le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure avant d'être versé dans 150 mL d'eau. La phase aqueuse est séparée puis acidifiée avec HCl 6N jusqu'à pH 1. Elle est ensuite extraite 3 fois avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de Mg, filtrées puis concentrées sous pression réduite.



Aspect : huile visqueuse jaune

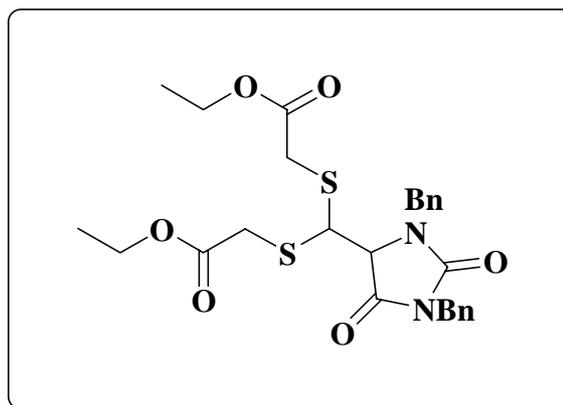
Rendement : 75%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 11,17 (sl, 1H); 7,34-7,20 (m, 10H); 7,04 (s, 1H), 4,92 (s, 2H); 4,61 (s, 2H)

RMN ¹³C (DMSO) : δ 41,27 ; 44,53 ; 110,25 ; 126,84-128,48 (10 C) ; 134,98 ; 136,77 ; 137,93 ; 153,19 ; 163,23.

-(1,3-Dibenzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylidènediméthylsulfanyl)-acétate d'éthyle 42:

Dans un ballon muni d'une agitation magnétique et d'un thermomètre, 1,2 g (3,89 mmol) d'hydroxyméthylène **43**, 0,85 mL (2 éq., 7,79 mmol) de thioglycolate d'éthyle et quelques gouttes de HCl conc. sont chauffés à 80°C pendant 15 minutes. Le milieu réactionnel est repris dans du benzène puis évaporé à sec.



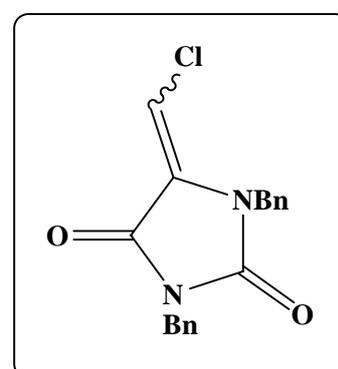
Aspect : huile jaune

Rendement : quantitatif

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 7,41-7,27 (m, 10H) ; 5,00 (s, 2H) ; 4,94 (s, 2H) ; 4,75 (d, 1H); 4,68 (d, 1H); 3,80 (q, 4H); 3,77 (s, 2H); 3,38 (s, 2H); 1,29 (t, 6H)

- 1,3-Dibenzyl-5-(chlorométhylène)-2,4-imidazolidinedione 46:

Dans un ballon muni d'un thermomètre, d'une agitation magnétique et surmonté d'un réfrigérant, 0,91 mL (1,1 éq., 9,92 mmol) de POCl₃ est ajouté goutte à goutte à une solution refroidie de 1,05 mL (1,05 éq., 0,013 mol) de DMF. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 minutes avant d'ajouter une solution de 2,78 g (9,02 mmol) de composé **43** dans 10 ml de DMF. Après chauffage à 50°C pendant 2 heures et demi, le milieu réactionnel est versé dans un mélange eau/glace puis agité pendant 1 heure. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché. L'isomère obtenu n'est pas assigné.



Aspect : aiguilles jaunes

PF_{ob} : 81°C (EtOH)

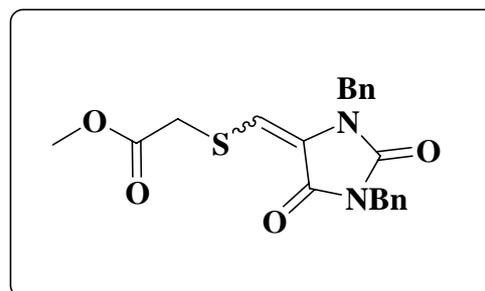
Rendement : 60%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 4,75 (s, 1H) ; 5,16 (s, 1H) ; 6,46 (s, 1H) ; 7,23-7,42 (m, 10H)

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 42,14 ; 44,16 ; 104,12 ; 126,12 ; 129,45-127,26 (10 C aro.) ; 137,89 ; 137,20 ; 154,38 ; 160,98.

- [(1,3-Dibenzyl-2,5-dioxo-4-imidazolidinylidène)méthyl]sulfanyl}acétate de méthyle 45:

Dans un ballon contenant 2,39 g (7,32 mmol) de composé **46** en solution dans 4 mL de DMF, 0,65 mL (1 éq., 7,32 mmol) de thioglycolate de méthyle et 1,011 g (1 éq., 7,32 mmol) de K₂CO₃ sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est versé dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies puis lavées deux fois avec une solution de NaCl saturée, séchées sur sulfate de Mg, filtrées et évaporées sous pression réduite. L'isomère obtenu n'est pas assigné.



Aspect : solide jaune pale

PF_{ob} : 114-115°C (EtOH)

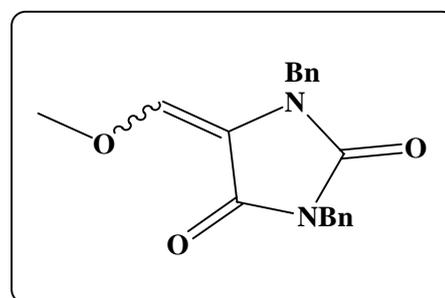
Rendement : 95%

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,6 (s, 3H) ; 3,87 (s, 2H) ; 4,66 (s, 2H) ; 4,98 (s, 2H) ; 6,71 (s, 1H) ; 7,21-7,36 (m, 10H)

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 36,56; 42,78; 45,09; 52,93; 111,36; 126,49; 126,91-128,93 (10 C); 135,78; 136,48; 154,55; 160,72; 168,66.

- 1,3-Dibenzyl-5-(méthoxyméthylène)-2,4-imidazolidinedione 49:

Nous avons d'abord préparé la nitrosométhyl urée comme décrit dans la littérature avant de préparer une solution de diazométhane. Sous forte agitation, et par petite portion 10 g (0,1 mol) de nitrosométhyl urée sont introduits dans un ballon contenant 30 mL de KOH à 40 % dans l'eau et 100 mL d'Et₂O le tout refroidit à 0°C par un bain de glace. Après 20 minutes d'agitation la phase étherée est séparée puis séchée sur potasse pendant 3 heures au minimum. 3,08 g (0,01 mol) de composé **43** sont ajoutés dans la solution de diazométhane (0,015 mol). En fin d'ajout le milieu est chauffé entre 30 et 50°C pendant 3 heures avant d'être évaporé de moitié. Le ballon contenant le produit est ensuite laissé sous la hotte jusqu'à évaporation totale de l'éther. L'isomère obtenu n'est pas assigné.



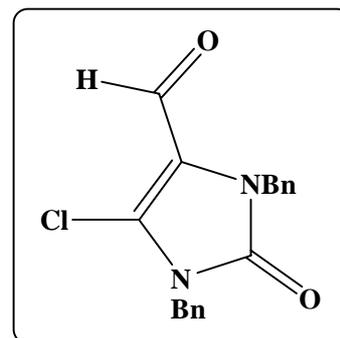
Aspect : huile jaune

Rendement : 90%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 7,44-7,28 (m, 10H) ; 6,65 (s, 1H) ; 4,92 (s, 2H) ; 4,72 (s, 2H) ; 3,76 (s, 3H)

-1,3-Dibenzyl-5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazole-4-carbaldéhyde 51:

Dans un ballon, muni d'un thermomètre, d'une agitation magnétique et surmonté d'un réfrigérant, contenant 3,3 mL (10 éq., 0,035 mol) de POCl₃ sont ajoutés goutte à goutte à 2,7 mL (10 éq. ; 0,035 mol) de DMF refroidit. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 minutes avant d'ajouter 1 g (3,52 mmol) de N,N'-dibenzylhydantoïne **48**. Après agitation à 85°C pendant 5 heures, le milieu réactionnel est versé dans un mélange eau/glace. Le pH est ajusté à 4 par ajout de AcONa. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec Et₂O. Les phases organiques sont réunies puis lavées à l'eau et avec une solution saturée de NaCl aq. Elles sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂).



Aspect : solide jaune pâle.

PF_{ob} : 80°C

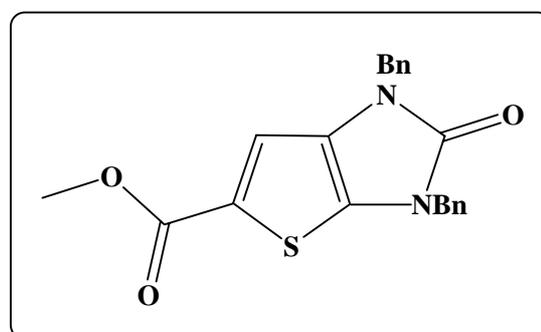
Rendement : 80%

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ (s,1H); (s, 1H); 7,20 (m,10H) ; 9,43 (s, 1H)

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : δ 175.85, 150.82, 137.34, 135.65, 128.76-127.06 (10 C), 117.50, 44.92, 44.76

- 1,3-Dibenzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-thiéno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate de méthyle 52a:

Dans un bicol contenant 0,943 g (2,88 mmol) de composé **51** dans 3 mL de DMF ou 3 mL de MeOH, 0,399 g (1éq., 2,88 mmol) de K₂CO₃ et 0,258 mL (1 éq., 2,88 mmol) de thioglycolate de méthyle sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante avant d'ajouter à froid 0,073 g (1,1 éq., 3,17 mmol) de MeONa dans du MeOH.



Aspect: solide jaune

Rendement: 11%(DMF), 34%(MeOH)

Pf: 141-143°C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ 7.54 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 10H), 5.03 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H);

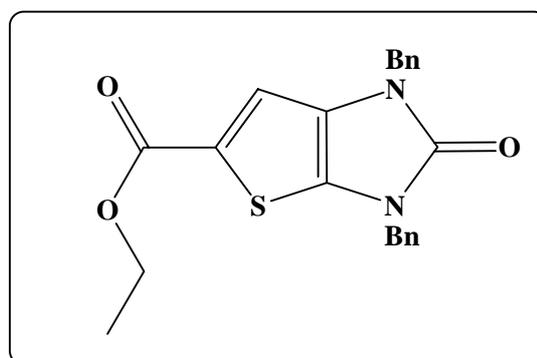
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : δ 162.37, 154.85, 136.71, 134.61, 129.82, 128.87-127.22 (10 C), 121.15, 116.78, 51.87, 46.61, 45.63.

HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculée 366.09069, trouvée 366.09076.

-Thiéno[2,3-*d*]imidazolone: Méthode Générale 52b-e:

Na₂S, 9 H₂O (1.1 eq.) en solution dans 3 mL de DMF ou de EtOH (DME quand le bromonitromethane est utilisé) est chauffé à 40°C pendant 1 heure. Puis le composé **51** est ajouté. Après 2 heures d'agitation à 60°C l'halogénure activé (1.1 eq.) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pendant 2 à 3 heures. Après un refroidissement à 0°C, une solution d'éthanolate de sodium (1.1 eq. de sodium dans 1 mL d'éthanol absolu) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 à 2 heures à température ambiante. La réaction est quenchée avec 20 mL d'eau et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous vide pour donner les produits **52 b-e** bruts qui sont purifiés par chromatographie sur gel de silice (DCM).

- 1,3-Dibenzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-thiéno[2,3-*d*]imidazole-5-carboxylate d'éthyle 52b:



Temps de réaction: 7 heures

Aspect : solide jaune

Rendement: 15% DMF; 32% EtOH

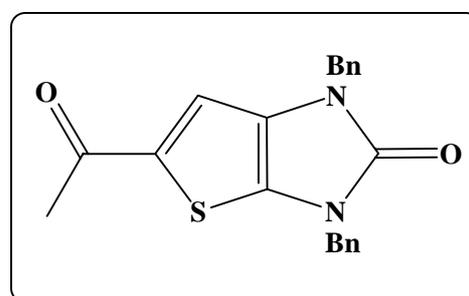
PF: 110-115°C;

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ 7.53 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 10H), 5.04 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.21-4.12 (q, *J*= 7 Hz, 2H), 1.22-1.16 (t, *J*= 7 Hz, 3H);

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : δ 161.94, 154.88, 136.75, 136.30, 134.73, 129.73, 128.86 -126.99 (10C), 121.57, 116.68, 60.59, 46.55, 45.60, 14.19;

HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculée 393.12674, trouvée 393.12673

-5-Acétyl-1,3-dibenzyl-1,3-dihydro-2H-thiéno[2,3-*d*]imidazol-2-one 52c:



Temps de réaction: 6 heures

Aspect : solide brun

Rendement: 29% DMF; 54% EtOH

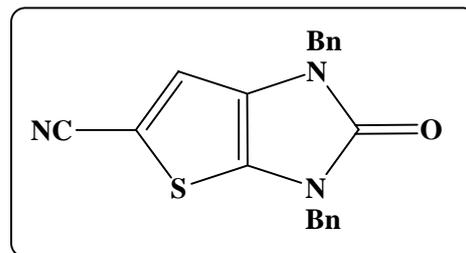
PF: 100°C;

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ 7.77 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 10H), 5.02 (s, 2H), 5.00 (s, 2H); 2,35 (s, 3H)

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : δ 189.50, 154.84, 136.72, 134.67, 134.17, 131.93, 128.83-127.57 (10 C), 117.06, 46.57, 45.73, 25.52.

HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculée 363.11617, trouvée 363.11618

-1,3-Dibenzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-thiéno[2,3-*d*]imidazole-5-carbonitrile 52d :



Temps de réaction: 6 heures

Aspect : solide brun

Rendement: 7% DMF; 15% EtOH

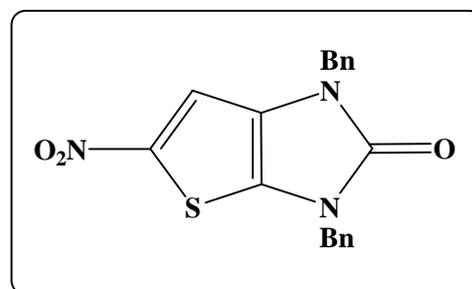
PF: 54°C;

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ 7.69 (s, 1H), 7.34 -7.22 (m, 10H), 5.02 (s, 2H), 4.99 (s, 2H);

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : δ 154.31, 140.66, 136.18, 133.59, 133.56, 129.21-127.04 (10C), 126.33, 114.01, 47.01, 45.79;

HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculée 346.10086, trouvée 346.10066

-1,3-Dibenzyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-thiéno[2,3-d]imidazol-2-one 52e:



Temps de réaction: 7 heures

Aspect : solide orange

Rendement: 9% DMF; 2% DME

PF: 62-64°C;

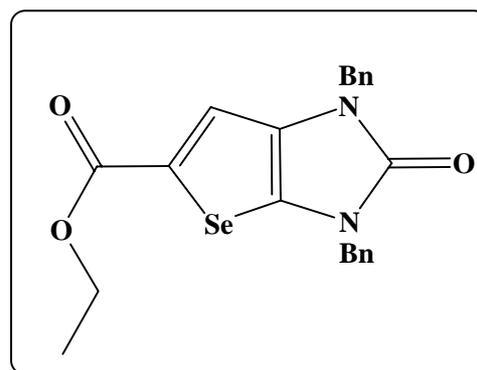
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ 8.03 (s, 1H), 7.44-7.27 (m, 10H), 5.05 (s, 2H), 5.03 (s, 2H);

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : δ 153.66, 137.75, 137.73, 136.14, 128.93, 128.72-126.83 (10C), 120.61, 116.00, 99.05, 44.99, 44.50;

HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculée 379.11109, trouvée 379.11107

**-1,3-Dibenzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-sélénophéno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate d'éthyle
54a:**

0,29 g (1,5 éq.; 2,29 mmol) de Na₂Se fraîchement préparé sont chauffés dans 3 mL de EtOH à 40°C pendant 30 min. 0,5 g (1,53 mmol) de composé 51 sont ajoutés, puis le chauffage est poursuivi pendant 18 heures à 40°C avant d'ajouter 0,19 mL (1,1 éq.; 1,68 mmol) de bromoacétate d'éthyle à température ambiante. Le chauffage est ensuite repris pendant 3 heures. Après refroidissement à 0°C, (1,5 éq.; 2,29 mmol) de solution d'éthylate de sodium dans de l'éthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures avant d'être évaporé à sec. Le résidu obtenu est repris dans de l'eau avant d'être extrait trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de Mg, filtrées sur coton puis concentrées sous vide. Le composé brut obtenu est chromatographié sur colonne (DCM)



Aspect : huile orange

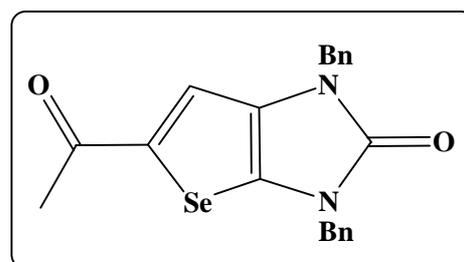
Rendement: 1%

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ 7,50 (s, 1H); 7,47-7,43 (m, 10H); 5,02 (s, 2H); 5,00 (s, 2H); 4,21-4,13 (q, *J*= 7 Hz, 2H); 1,23-1,17 (t, *J*= 7 Hz, 3H)

-5-Acétyl-1,3-dibenzyl-1,3-dihydro-2H-sélénophéno[2,3-d]imidazol-2-one 54b:

0,29 g (1,5 éq.; 2,29 mmol) de Na₂Se fraîchement préparé sont chauffés dans 3 mL de EtOH à 40°C pendant 30 min. 0,5 g (1,53 mmol) de composé 51 sont ajoutés, puis le chauffage est poursuivi pendant 18 heures à 40°C avant d'ajouter 0,13 mL (1,1 éq.; 1,68 mmol) de chloroacétone à température ambiante. Le chauffage est ensuite repris pendant 3 heures.

Après refroidissement à 0°C, (1,5 éq.; 2,29 mmol) de solution d'éthylate de sodium dans de l'éthanol sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures avant d'être évaporé à sec. Le résidu obtenu est repris dans de l'eau avant d'être extrait trois fois avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de Mg, filtrées sur coton puis concentrées sous vide. Le composé brut obtenu est chromatographié sur colonne (DCM)



Aspect : huile orange

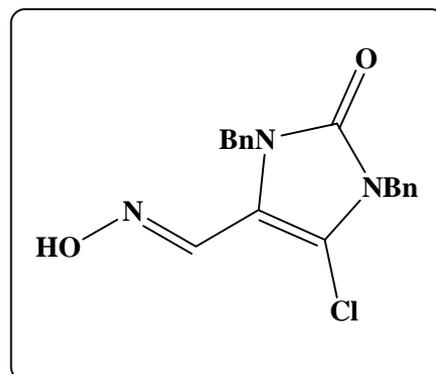
Rendement: 0,8%

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ 7,70 (s,1H); 7,50-7,15 (m, 10H); 5,06 (s, 2H); 5, 03 (s, 2H); 2,45 (3H)

-1,3-Dibenzyl-5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazole-4-carbaldehyde oxime 55:

Dans un ballon contenant 1,8 g (8,7 éq. ; 0,026 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine en solution dans 34 mL de pyridine, 1 g (3,06 mmol) de composé **51** sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures et demi. En fin de réaction le milieu réactionnel est versé dans un mélange eau/glace puis agité pendant 30 minutes. La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3x 50 mL Et₂O. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution de HCl aq. 1N, puis avec une solution saturée de NaCl avant d'être séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous vide.

Dans un ballon contenant 100 mg (0,306 mmol) de composé **51** dissous dans 1 mL d'EtOH 95%, 42 mg (2 éq. ; 0,612 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 166 mg (4 éq. ; 1,22 mmol) d'AcONa sont ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé au reflux pendant 4 heures. En fin de réaction l'alcool est évaporé à sec et le résidu est repris dans 5 mL d'eau puis extrait avec 3x10 ml d'Et₂O. Les phases organiques sont réunies, lavées plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaHCO₃ avant d'être séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous vide.



Aspect : solide incolore

Rendement: 96% (dans pyridine), 85% (dans EtOH)

PF: 129,1-132,6°C

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ 11,38 (s,1H); 7,81 (s, 1H); 7,35-7,19 (m, 10H); 5,16 (s, 1H); 4,89 (s, 1H)

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : δ 151,57; 137,66; 136,53; 128,66-126,7 (10C), 113,12; 112,39; 45,45; 44,43

Chapitre IV : La tétradéhydrobiotine au départ du thiophène

I- Introduction et Stratégies de synthèse

Nous pouvons envisager un autre schéma rétrosynthétique au départ de la tétradéhydrobiotine **2b**.

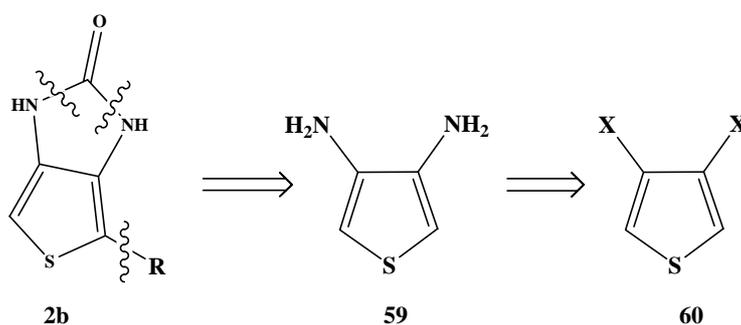


Schéma 58

La déconnection des liaisons N-C=O nous emmène à envisager la synthèse de la tétradéhydrobiotine au départ du 3,4-diaminothiophène **59** qui pourrait être obtenu au départ de différents thiophènes 3,4-disubstitués **60** par changement de groupes fonctionnels. (Schéma 58)

Outurquin et Paulmier⁶² ont proposé une synthèse du 3,4-diaminothiophène **59** par réduction d'un dérivé nitré du thiophène.

Dans ce chapitre, nous présenterons tout d'abord, la synthèse du 3,4-diaminothiophène **59** décrite par Paulmier et que nous avons réalisée au Laboratoire. Le composé **59** protégé sera ensuite engagé dans une réaction de couplage de type Suzuki en vue de l'introduction de la chaîne latérale valérique.

⁶² Outurquin, F. ; Paulmier, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1983**, 5-6, II-153.

Ensuite nous présenterons la synthèse de diaminothiophènes N, N' disubstitués au départ du 3,4-dibromothiophène **60** (X= Br), les liaisons C-N étant générées par des réactions de couplage catalysées au cuivre. Ces réactions de couplage seront également mises à profit pour synthétiser des thiénoimidazolones N, N' disubstituées toujours à partir du 3,4-dibromothiophène **60**.

II- Synthèse à partir du 3,4-diaminothiophène.

II-1 Synthèse du 3,4-diaminothiophène **59**

Le 3,4-diaminothiophène **59** a été synthétisé pour la première fois en 1945 par Mozingo⁶³ à partir du 2,5-dibromothiophène qu'il obtient avec un rendement de 50% par bromation du thiophène dans le benzène.

Ce 2,5-dibromothiophène a ensuite été nitré par action du mélange H₂SO₄ concentré, H₂SO₄ fumant 20% et HNO₃ fumant pour donner le 2,5-dibromo-3,4-dinitrothiophène avec un rendement de 30%^{Erreur ! Source du renvoi introuvable.}

Pour atteindre le 3,4-diaminothiophène, l'équipe de Mozingo propose une hydrogénéation catalytique.

Mais en 1983 Paulmier propose une réduction des groupements NO₂ par l'étain dans du HCl concentré. Après une agitation de quatre heures, en présence d'étain dans HCl, à une température inférieure à 30°C le milieu réactionnel est placé au réfrigérateur pendant une nuit ainsi l'hexachlorostannate en mélange avec le chlorhydrate du diaminothiophène **59** précipite. Après filtration le mélange de sel est lavé à l'éther puis à l'acétone avant d'être suspendu dans de l'eau et de l'éther puis basifié à froid avec une solution aqueuse de NaOH 4 N. (Schéma 60) L'extraction en continue suivie d'une évaporation partielle à froid leur permet d'obtenir le 3,4-diaminothiophène avec un rendement de 54% au du dérivé nitré.

⁶³ Mozingo, R. ; Harris, S. A. ; Wolf, D. E. ; Hoffhine, C. E. ; Easton, N. R. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2092.

Il faut noter qu'en 2002 l'équipe de Rasmussen⁶⁴ a montré que le lavage du sel par l'éther permet d'enlever les impuretés ainsi que l'acide chlorhydrique résiduel et que si cette première étape du lavage n'est pas bien faite le deuxième lavage à l'acétone conduit à la décomposition totale du produit formé. Cette décomposition est initiée par la réaction entre l'acétone et une impureté soluble dans l'éther. Puisqu'il est difficile de déterminer de visu quand est ce que le lavage à l'éther a enlevé toutes les impuretés, l'équipe de Rasmussen préconise l'utilisation de l'acétonitrile à la place de l'acétone car il permet d'enlever les impuretés mais il ne réagit pas avec elles.

Résultats:

Dans notre laboratoire, nous avons tout d'abord bromé le thiophène sur ses positions 2 et 5 par action du dibrome soit dans le benzène soit dans l'acide acétique⁶⁵. Dans les deux cas nous obtenons un mélange de 2,5-dibromothiophène **61a** et de 2-bromothiophène **61b** qui sont séparés par distillation. (Schéma 59)

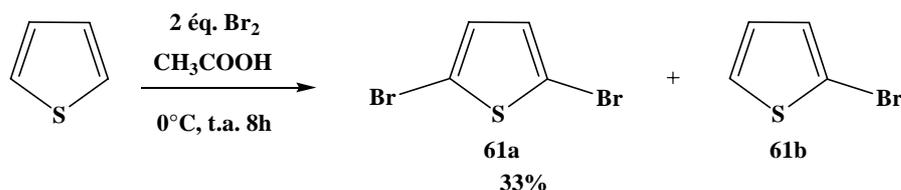


Schéma 59

Les positions 3 et 4 du 2,5-dibromothiophène **61** sont nitrées par action du mélange H₂SO₄ concentré, H₂SO₄ fumant 20% et HNO₃ fumant comme décrit par Mazingo et nous isolons le 2,5-dibromo-3,4-dinitrothiophène **62** avec un rendement de 62%. (Schéma 60)

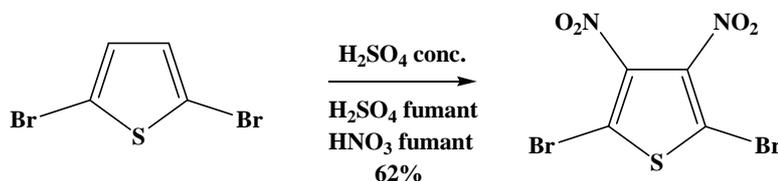


Schéma 60

⁶⁴ Kenning, D. D. ; Mitchell, K. A. ; Calhoun, T. R. ; Funfar, M. R. ; Sattler, D. J. ; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9073.

⁶⁵ The Chemistry of Heterocyclic compounds, Hartough, Interscience Publishers, Inc., New York, **1952**, p 498

Nous avons ensuite procédé, comme décrit par Paulmier. Le composé **62** obtenu est mis en réaction en présence d'étain dans su HCl concentré. Après une nuit à 4°C, le sel filtré est lavé avec de l'éther puis avec de l'acétonitril, avant d'être dissout dans de l'eau puis basifié avec une solution de Na₂CO₃.

L'extraction de la phase aqueuse suivie de l'évaporation partielle à froid nous a permis d'isoler le ,4-diaminothiophène **59** avec un rendement de 23%. (Schéma 61)

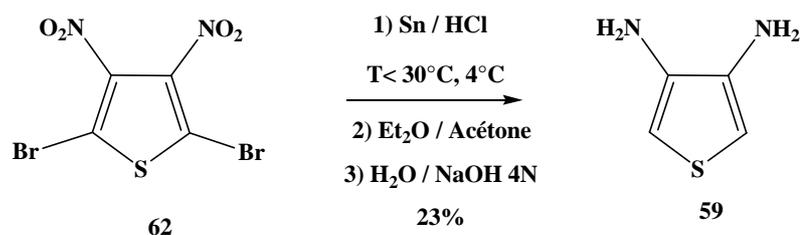


Schéma 61

II-2 Essai d'introduction de la chaîne valérique

Une fois le 3,4-diaminothiophène **59** obtenu, nous avons voulu procéder à l'introduction de la chaîne valérique.

L'introduction de cette chaîne valérique pour donner **64** a déjà été proposée par Paulmier et ces collaborateurs⁶⁶ au départ du N-*tert*butylthiophène-3-carbamate **63** par action du 5-oxopentanoate de méthyle en présence de sélénophénol. (Schéma 62)

⁶⁶ Brugier, D. ; Outurquin, F. ; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10331

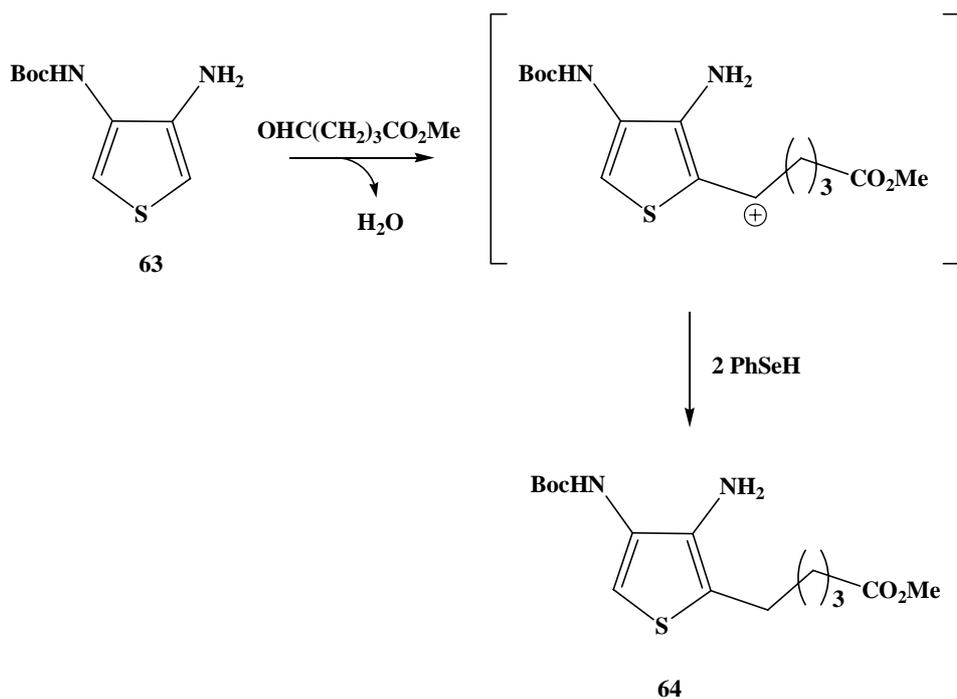


Schéma 62

Ne disposant pas d'ozonolyseur à l'Université de Metz, pour synthétiser le 5-oxopentanoate de méthyle, nous avons tenté dans un premier temps de synthétiser cet aldéhyde au départ de l'anhydride glutarique.

Résultats:

L'anhydride glutarique est tout d'abord ouvert sous forme de mono ester mono acide **65** par chauffage dans l'éthanol avec un rendement de 75%. (Schéma 63)

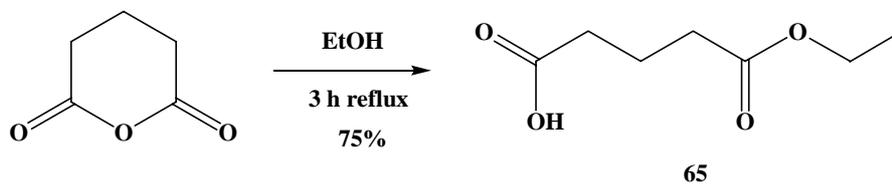


Schéma 63

Ensuite nous avons tenté la réduction de l'acide en alcool⁶⁷ **66** avec 1, 2 équivalents et même avec un excès de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ dans le THF à -10°C . L'alcool désiré n'a jamais été isolé. (Schéma 64)

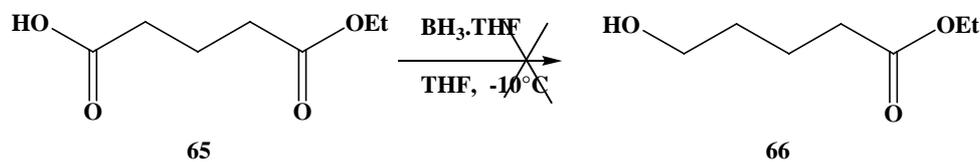


Schéma 64

La réduction avec NaBH_4 en présence de chloroformiate d'éthyle dans un mélange THF/EtOH⁶⁸ a aussi été tentée. Lors de cet essai le produit attendu **66** n'a pas été isolé. (Schéma 64)

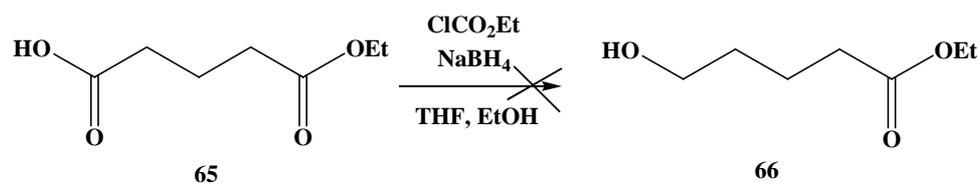


Schéma 65

De même la synthèse de l'aldéhyde **67** au départ du bromo-5-valérate d'éthyle a été testée. Le bromo ester est mis en présence de NaHCO_3 dans le DMSO à température ambiante comme décrit^{69, 70}. Cette fois encore, le produit espéré n'est pas isolé. (Schéma 66)

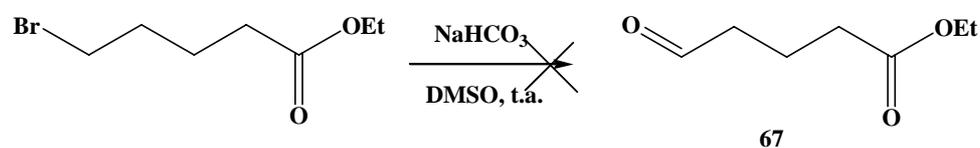


Schéma 66

⁶⁷ Kende, A. S.; Fludzinski, P.; *Organic Syntheses Coll. Vol. 7*, **1990**, 221. *Vol. 64*, **1986**, 104.

⁶⁸ Soai, K.; Yokoyama, S.; Mochida, K. *Synthesis* **1987**, 647.

⁶⁹ Komblum, N.; Powers, J. W.; Anderson, G. J.; Larson, H. O.; Levand, O.; Wraver, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *59*, 6562.

⁷⁰ Nace, H. R.; Monagle, J. J. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1792.

Il faut noter que lors des différentes tentatives de synthèse de l'aldéhyde, nous avons à chaque fois récupéré le produit de départ intact. La synthèse de la tétradéhydrobiotine **2** proposée par Paulmier et son équipe n'a pas par conséquent pu être mise en œuvre.

Etant donné les difficultés décrites ci-dessus, nous avons voulu par la suite introduire directement la chaîne valérique à partir de l'anhydride glutarique ou du pent-1-énoate d'éthyle. Dans un premier temps les fonctions amines du 3,4-diaminothiophène seront protégées.

II-2-1 Protection des amines

Pour ce faire nous avons appliqué les conditions décrites par Paulmier.

Résultat:

Le 3,4-diaminothiophène **59** est soumis à l'action de 2 équivalents de $(\text{Boc})_2\text{O}$ dans le CH_2Cl_2 à température ambiante pendant 6 heures pour donner le composé **68** avec un rendement de 31% après purification (81%^{Erreur ! Source du renvoi introuvable.}). (Schéma 67)

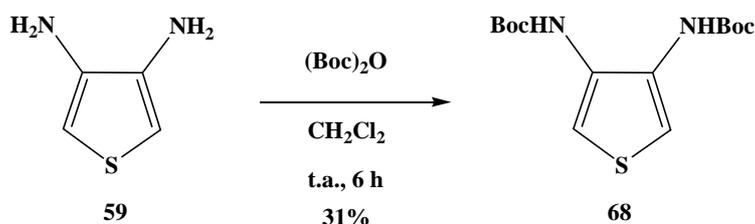


Schéma 67

II-2-2 Action de l'anhydride glutarique

L'équipe de Paulmier a montré que le sel de lithium du composé **68** et le bromo-5-valérate d'éthyle ne réagissent pas ensemble et qu'après hydrolyse seule la diamine protégée de départ est isolée⁷¹.

⁷¹ Brugier, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2985.

Nous avons alors envisagé de faire réagir le sel de lithium du composé **68** avec l'anhydride glutarique comme décrit sur le schéma 68 ci-dessous.

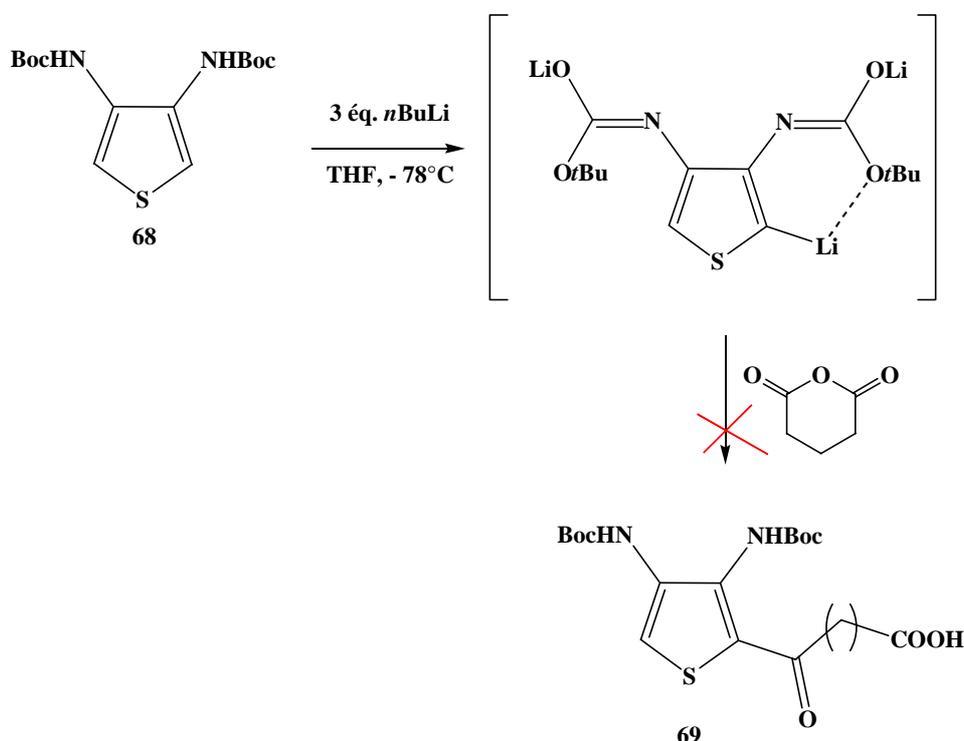


Schéma 68

Après traitement le composé **69** n'a pas été obtenu. Une autre voie est mise en œuvre pour introduire la chaîne valérique.

II-2-3 introduction de la chaîne latérale via le pent-4-énoate d'éthyle **73**

Un couplage de Suzuki^{72, 73} entre le borate correspondant au pent-4-énoate d'éthyle **73** et le dérivé bromé du composé **68** a été testé. Du fait de son coût élevé le composé **73** a d'abord été synthétisé. Pour cela le composé **70** a été préparé avec un rendement de 50% par condensation du malonate de diéthyle sur le bromure d'allyle en présence de sodium dans l'éthanol. (Schéma 69)

⁷² Netherton, M. R. ; Dai, C. ; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099.

⁷³ Iglesias, B. ; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3125.

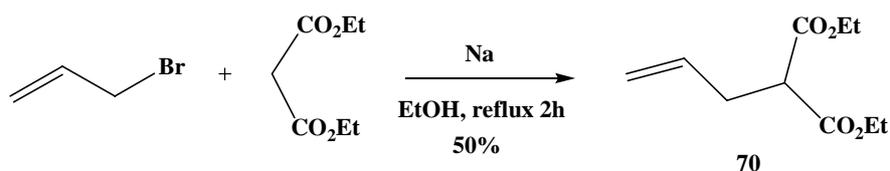


Schéma 69

Le produit **70** obtenu est soumis dans un premier temps à une hydrolyse basique pour donner le diacide **71** avec un rendement de 73% (Schéma 70). Ce diacide sera décarboxylé puis estérifié pour donner le composé **73**.

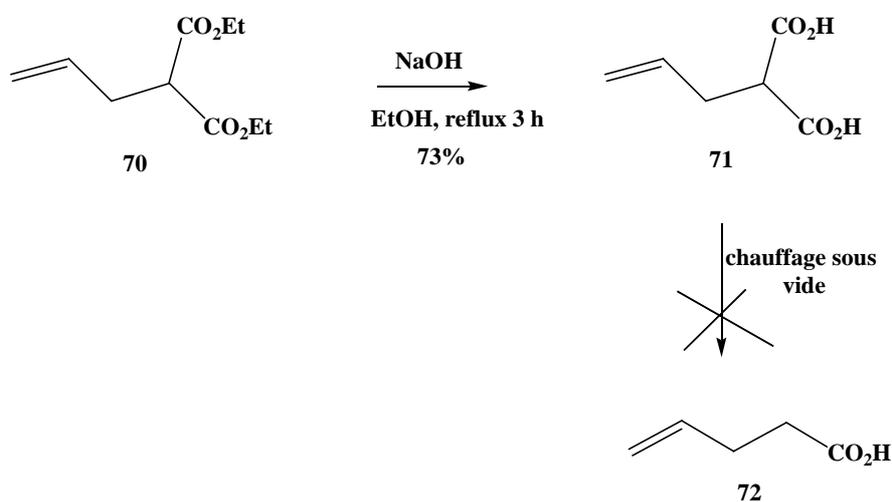


Schéma 70

La tentative de décarboxylation par chauffage thermique sous vide n'a pas permis d'isoler le composé **72**. (Schéma 70)

Par la suite une décarboxylation de Krapcho⁷⁴ directement au départ du diester **70** par chauffage au reflux dans un mélange eau/DMSO en présence de NaCl a été tentée (Schéma 71). Le produit attendu **73** n'est pas obtenu.

⁷⁴ Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, 805

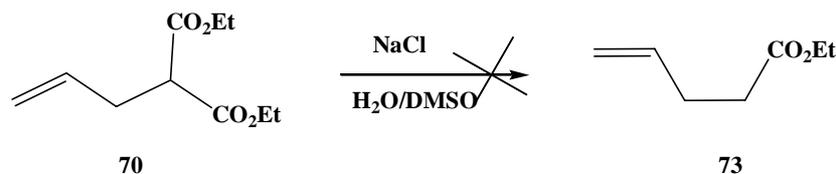


Schéma 71

Nous noterons que dans les deux cas précédents la totalité du produit de départ a été récupéré.

Seul le chauffage à 190°C pendant 3 heures du diester **70** en présence d'un équivalent d'acide borique anhydre⁷⁵ a permis d'isoler le pent-4-énoate d'éthyle **73** avec un rendement quantitatif. (Schéma 72)

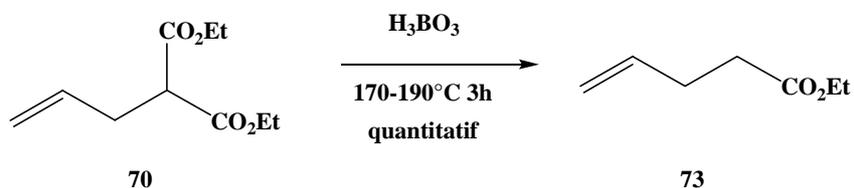


Schéma 72

Ayant obtenu le composé **73** dans des quantités suffisantes, nous sommes passé à la synthèse du composé **74** qui sera notre deuxième synthon dans le couplage de Suzuki envisagé.

Le bromo-2-N,N'-di-*tert*butyldiaminothiophène dicarbamate **74** est obtenu avec un rendement de 96% (93%^{Erreur ! Source du renvoi introuvable.}) par action de 1 équivalent de NBS sur le composé **68** comme décrit (Schéma 72)

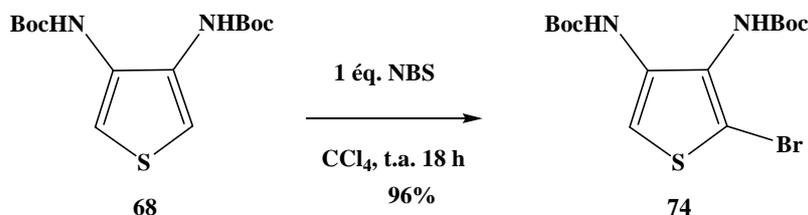


Schéma 73

⁷⁵ Wehrli, P. A.; Chu, V. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3436.

La première tentative de couplage de Suzuki, par la mise en réaction du composé **74** précédemment obtenu avec l'organoborane généré en faisant réagir le composé **73** avec le 9 BBN⁷²⁻⁷³, n'a pas permis d'isoler le produit de couplage attendu. (Schéma 74)

Une mise au point sur le catalyseur, la base et sur l'utilisation ou non de ligand sera nécessaire pour cette réaction de couplage.

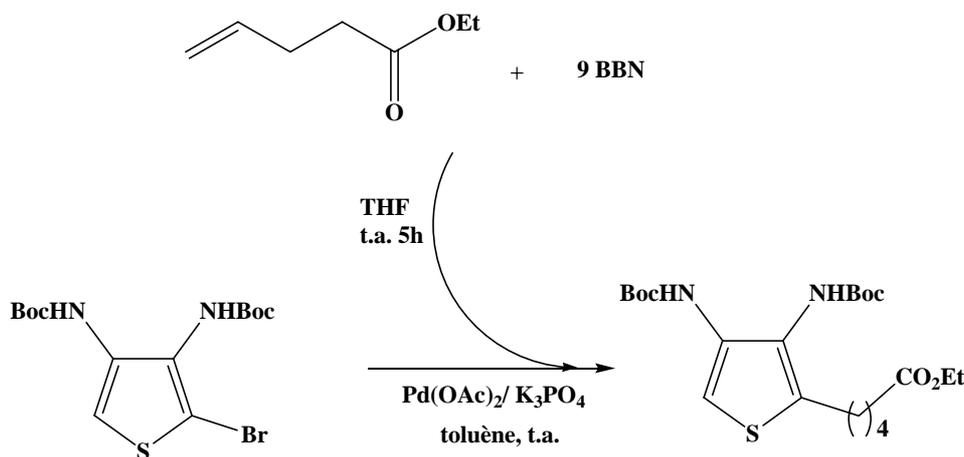


Schéma 74

Dans le but de trouver une nouvelle voie de synthèse du 3,4-diaminothiophène et par la suite une voie originale de synthèse de dérivé thiéno[3,4-*d*]imidazolone, nous allons synthétiser le 3,4-dibromothiophène **60** pour l'engager dans des réactions de couplage catalysés au cuivre.

III- Synthèse du 3,4-dibromothiophène **60**

III-1- Etude bibliographique

La première réaction décrite avec le thiophène fût sa bromation en position 2 avec le dibrome et en absence de solvant. La tétrabromation du thiophène quant à elle est décrite pour la première fois par Steinkoff ensuite en 1960, Gronowitz⁷⁶ en propose une version avec un rendement de 70%.

⁷⁶ Gronowitz, S.; Moses, P.; Hakansson, R. *Arkiv. Kemi.* **1960**, *16*, 267.

La synthèse du 3,4-dibromothiophène se fait par déshalogénéation du 2,3,4,5-tetrabromothiophène.

La plus ancienne méthode de déshalogénéation⁷⁷ consistait à hydrolyser par un entraînement à la vapeur le réactif de Grignard du polybromothiophène correspondant. (Schéma 75)

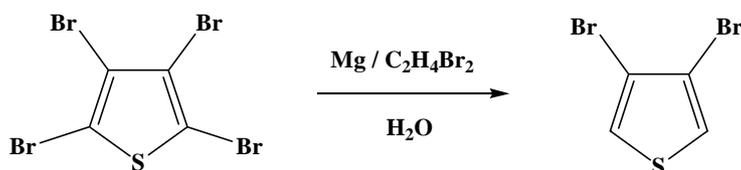


Schéma 75

Par la suite plusieurs modifications ont été apportées pour améliorer le rendement de la déshalogénéation.

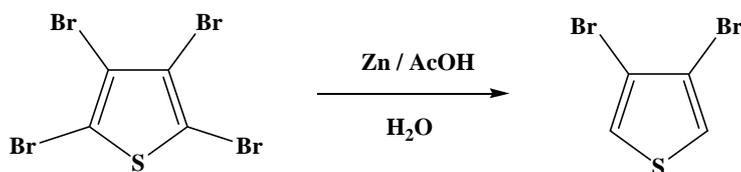


Schéma 76

Parmi toutes ces méthodes, la plus facile à mettre en œuvre est celle utilisant le mélange Zn/CH₃COOH (Schéma 76). Celle-ci est la méthode de choix pour la synthèse à grande échelle du 3,4-dibromothiophène et avec un rendement de 60%^{Erreur ! Source du renvoi introuvable.}

III-2 Synthèse du 2,3,4,5-tétrabromothiophène 75.

⁷⁷ The chemistry of heterocyclic compounds, Thiophene and derivatives, Hartough, Interscience, Ney York, 1952, p 173-218, 498-501

La tétrabromation du thiophène est effectuée au reflux du chloroforme pendant 3 heures en présence de 4 équivalents de dibrome. La masse cristalline obtenue est recristallisée dans de l'isopropanol pour donner le 2,3,4,5-tétrabromothiophène **75**. (Schéma 77)

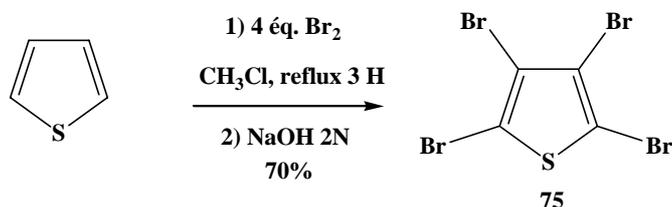


Schéma 77

III-3 Déhalogénéation du tétrabromothiophène **75**

La méthode de Gronowitz^{Erreur ! Source du renvoi introuvable.} a été utilisée pour déshalogéner le tétrabromothiophène **75**.

Résultat:

Une légère modification concernant la mise en oeuvre de la réaction a été apportée ; au lieu de procéder à une distillation continue pendant 4 heures des produits formés qui sont ainsi extraits du milieu réactionnel au fur et à mesure de leur formation, tous les réactifs sont introduits dans un ballon puis chauffés au reflux pendant 4 heures, la filtration suivie de l'extraction et de la distillation des produits fourni le 3,4 dibromothiophène **60** avec un rendement de 69%. (Schéma 78)

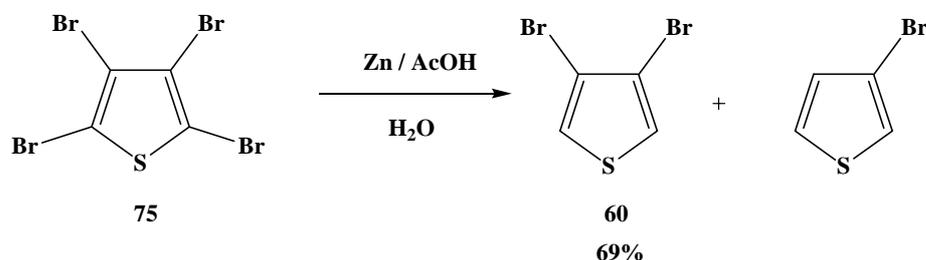


Schéma 78

Le composé **60** ainsi obtenu sera utilisé comme matière première dans les différentes réactions de couplage que nous allons détailler dans la suite de ce chapitre.

IV- Synthèse de dérivés 3,4-diaminothiophène par couplage catalysé au cuivre à partir de 60.

IV-1 Etude bibliographique

Les halogénothiophènes activés réagissent avec des amines primaires et secondaires aliphatiques ou aromatiques dans les conditions de $S_N Ar$ pour donner des aminothiophènes⁷⁸. La substitution nucléophile des halogénothiophènes non activés, ou riche en électron nécessite des températures élevées, des bases fortes et très souvent des métaux de transition.

Récemment l'utilisation de métaux de transition a été largement étudiée dans les réactions de substitution. Ils sont notamment utilisés dans les réactions d'amination des halogénothiophènes^{79, 80}.

Watanabe⁸¹ fut le premier à utiliser le palladium comme catalyseur. Il réalise l'amination de bromothiophènes non activés avec des diarylamines en présence d'une base forte *t*BuONa et du système catalytique $Pd(OAc)_2 / PtBu_3$ dans du xylène. (Schéma 79)

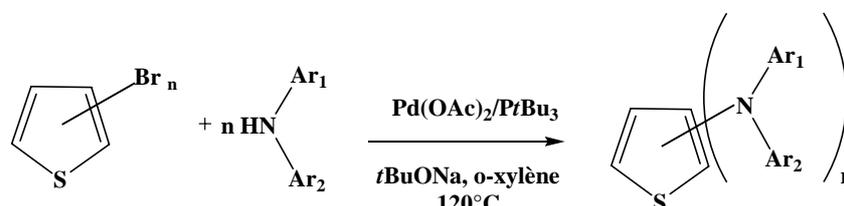


Schéma 79

Dans cet article aucune amine aliphatique n'est étudiée et la réaction entre le 3,4-dibromothiophène et la biphénylamine ne donne que 12% de 3-bromo-4-(biphénylamino)thiophène. (Schéma 80)

⁷⁸ Consiglio, G. ; Dell'Erba, C. ; Noto, R. ; Novi, M. ; Spinelli, S. *J. Chem. Res. (S)*, **1982**, 260.

⁷⁹ Hartwig, J. F. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, vol 1, 1051.

⁸⁰ Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Cross-Coupling reaction*, Springer :Berlin, **2002**, vol 219, 131.

⁸¹ Watanabe, M. ; Yamamoto, T.; Nishiyama, M. *Chem.Comm.* **2000**, 133.

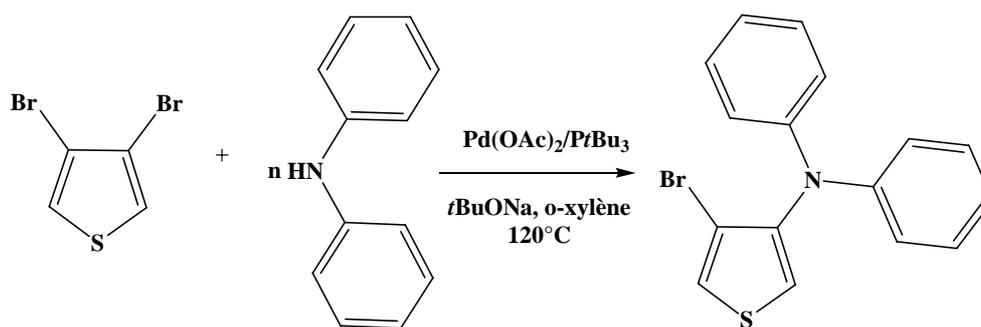


Schéma 80

Plus tard, Rasmussen⁸² a montré que les bromothiophènes non activés réagissent avec la N-méthylaniline en présence du système catalytique Pd(OAc)₂/PtBu₃ avec de bon rendement. En revanche la réaction avec les amines primaires donne de moins bons rendements. De plus, dans le cas des amines aliphatiques et aromatiques il observe la formation de produit de dicouplage. (Schéma 81)

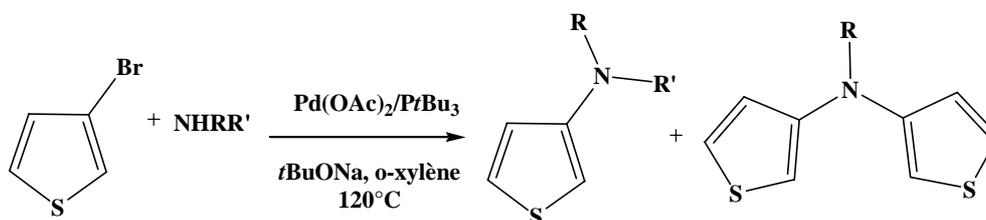


Schéma 81

Afin de trouver un système catalytique moins coûteux et applicable à échelle industrielle, certains chercheurs se sont tournés vers la réaction de condensation de Ullmann. En 1903 Ullmann⁸³ met au point une réaction de condensation utilisant le cuivre dans un solvant polaire pour générer des liaisons C(aryl)-O, C(aryl)-N et C(aryl)-S à partir d'halogénoaryles et de phénol, d'aniline et de thiophénol respectivement. Les conditions de la réaction de Ullmann ont souvent été jugées trop drastiques du fait de la nécessité de températures très élevées, de bases très fortes et de quantités stoechiométriques de cuivre, ce qui limite les rendements ainsi que la généralisation de cette condensation à des

⁸² Ogawa, K ; Radke, K. R. ; Rothstein, S.D. ; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9067.

⁸³ Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2389.

réactifs sensibles. Malgré tout, l'utilisation de ligands couplée à une source de cuivre en quantité catalytique a permis de généraliser la réaction décrite par Ullmann.

Ainsi en 2003, Buchwald⁸⁴ a présenté l'amination du bromo-3-benzo[b]thiophène par une amine primaire catalysée par CuI dans le DMF en présence de N,N-diéthyl salicylamide comme ligand. (Schéma 82)

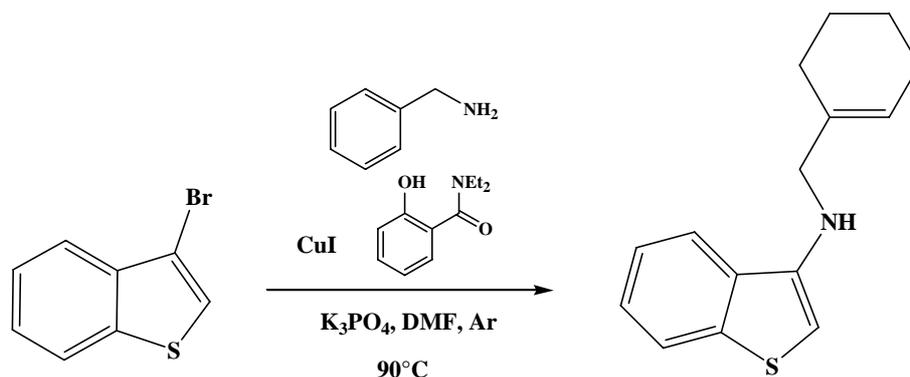


Schéma 82

Puis Twieg⁸⁵ a effectué l'amination du 2-bromothiophène avec une amine secondaire aliphatique en présence de Cu métal dans la N,N-diméthylaminoéthanol (déanol) jouant le rôle à la fois de ligand et de solvant. (Schéma 83)

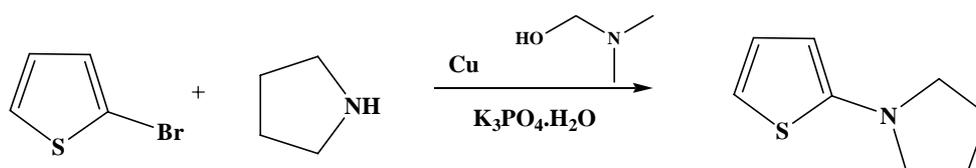


Schéma 83

En 2005 Twieg⁸⁶ et son équipe ont mis au point les conditions d'amination du 2-bromo, 3-bromo et 2,5-dibromothiophène catalysée par la combinaison Cu/CuI dans le déanol

⁸⁴ Kwong, F. Y. ; Buchwald, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793.

⁸⁵ Lu, Z. ; Twieg, R.J. ; Huang, S.D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6289.

⁸⁶ Lu, Z. ; Twieg, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 903.

comme ligand et solvant avec comme base $K_3PO_4 \cdot H_2O$ et l'ont appliqué avec succès à plusieurs amines primaires et secondaires. (Schéma 84)

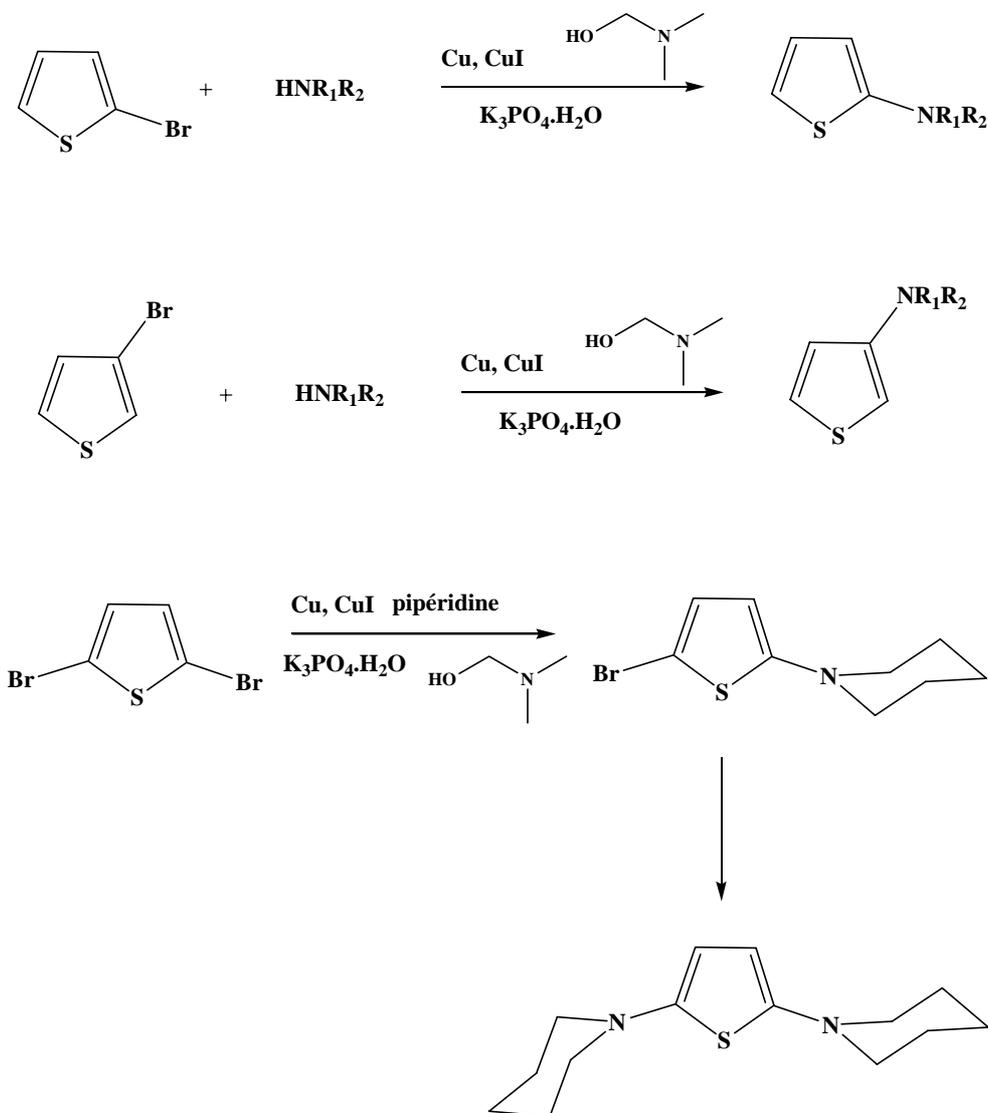


Schéma 84

Très récemment une étude sur le couplage de Ullmann réalisé dans l'eau avec comme catalyseur l'oxyde de cuivre (II) et le bis(cyclohexanone) oxalyldihydrazone (BCO) comme ligand a été publiée⁸⁷. Ils étudient particulièrement l'amination de différents bromures d'aryles par la benzylamine par micro-onde ou par chauffage classique avec le système CuO/BCO avec KOH comme base dans l'eau avec le bromure de tétrabutyl ammonium

⁸⁷ Zhu, X. ; Ma, Y. ; Su, L. ; Song, H. ; Chen, G. ; Liang, D. ; Wan, Y. *Synthesis* **2006**, 3955.

(TBAB) un catalyseur de transfert de phase. Si nous prenons deux de leurs résultats, le couplage du bromobenzène avec la benzylamine par micro-onde en milieu fermé à 130°C pendant 5 minutes ou par chauffage classique au reflux de l'eau pendant 10 heures ils obtiennent le même rendement de 78% après traitement et purification. (Schéma 85)

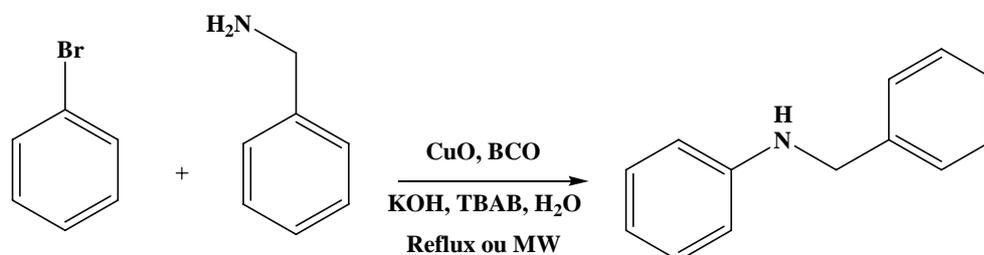


Schéma 85

D'autres conditions de couplage C-N utilisant le CuI sans ligand en présence d'une base forte comme du *t*BuOK⁸⁸, ont été testées.

Or, jusqu'à présent aucune diamination du 3,4-dibromothiophène catalysée au cuivre n'a été décrite; c'est pourquoi nous nous sommes intéressés à cette réaction pour synthétiser le 3,4-diaminothiophène **59** intermédiaire clé de la synthèse de la tétradéhydrobiotine **2**.

IV-2 Introduction de la benzylamine

En s'inspirant de différentes conditions décrites pour l'amination d'halogénures d'aryles ou de monobromothiophènes catalysée par le cuivre nous avons essayé de synthétiser la N,N'dibenzyl-3,4-diaminothiophène **76**. (Schéma 86)

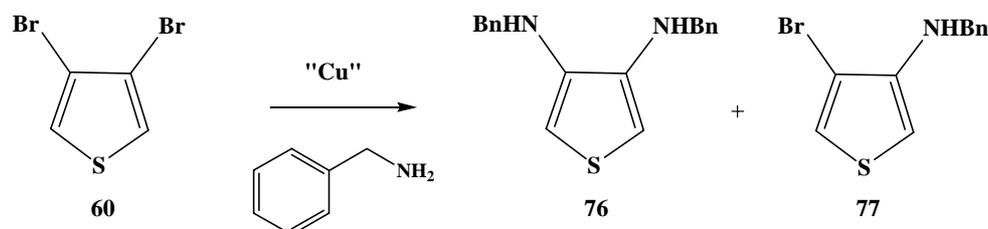


Schéma 86

⁸⁸ Kelkar, A. A.; Patil, N. M.; Chaudhari, R. V., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7143.

Les différents essais sont résumés dans le tableau 4 qui suit :

Essai	BnNH ₂ (eq.)	Source de Cuivre	Ligand	Base	Solvant	Remarques
1	5 éq.	Cu(0) 0,252éq.	/	K ₂ CO ₃ 3 éq.	DMF	24 h, 153°C Pas de réaction
2	5 éq.	Cu(0)/CuI (1 :1) 0,378 éq.	/	K ₂ CO ₃ 4 éq.	DMF	18 h, 153°C Traces de produit monobenzylé 77
3	6 éq.	Cu(0) 0,5 éq. CuI 0,3 éq.	déanol	K ₂ CO ₃ 4 éq.	déanol	Traces de produit monobenzylé 77
4		CuO 0,25 éq.	BCO 1 éq.	KOH	H ₂ O	TBAB, 16 h, 100°C Dégradation
5	8 éq.	CuI 0,5 éq.	BCO 1 éq.	CsCO ₃ 4 éq.	DMF	4 h, 153°C Dégradation
6	8 éq.	CuI 0,5 éq.	BCO 1 éq.	CsCO ₃ 4 éq.	DMF	0,5 h, 153°C puis (Ac) ₂ O/Pyridine 0,5h 2% de produit monobenzylé 77

Tableau 4

Dans l'**essai 1** le cuivre métal en absence de ligand est utilisé comme catalyseur en présence de carbonate de potassium et d'un excès de benzylamine au reflux du DMF⁸⁹. Après 24 heures de réaction la CCM montre qu'aucun produit nouveau ne s'est formé. Seuls les produits de départ sont récupérés.

Pour l'**essai 2** le système Cu(0)/CuI (1 :1) est utilisé sans ligand avec du K₂CO₃ et au reflux du DMF pendant 18 heures. Après traitement et purification par chromatographie sur

⁸⁹ Balbuzano-Deus, A. ; Rodriguez-Dominguez, J. C. ; Fernandez-Villalobo, A. ; López-López, M. ; Kirsch, G. *Org. Prep. Proc. Int.* **2006**, 37, 87.

gel de silice le dibromothiophène **60** n'ayant pas réagi et des traces de produit monobenzylé **77** sont isolés.

L'**essai 3** diffère de l'essai 2 au niveau du solvant utilisé. La réaction est effectuée dans le déanol qui a un double emploi; il est à la fois ligand et solvant de la réaction. Après traitement et purification des traces de produit monobenzylé **77** sont isolés.

Pour l'**essai 4** la combinaison CuO/BCO est testée avec le KOH comme base dans l'eau. Après 16 heures au reflux tout le dibromothiophène **60** a été consommé et on observe la formation d'un produit plus polaire. Quelques modifications ont été apportées au traitement de la réaction, comme pour nos essais précédents le milieu réactionnel est d'abord acidifié avec HCl concentré avant d'être extrait au CH₂Cl₂. La chromatographie sur gel de silice ne nous a pas permis d'isoler le produit désiré.

Après une analyse de tous les résultats obtenus, nous avons décidé de mettre en œuvre une réaction catalysée par le CuI avec le BCO comme ligand, le Cs₂CO₃ comme base et le DMF comme solvant.

Ainsi l'**essai 5** a été mené dans ces conditions et seulement après 30 minutes au reflux du DMF tout le dibromothiophène **60** est consommé et nous observons la formation d'un seul produit plus polaire. Après traitement, une CCM de contrôle révèle deux taches. La tentative de purification par chromatographie sur colonne n'a fait qu'augmenter le nombre de taches. Nous pensons que le produit formé est instable et qu'il se dégrade rapidement au cours du temps.

C'est pour cette raison que l'**essai 6** est mis en œuvre. Il se déroule dans un premier temps exactement comme l'**essai 5**, puis une fois que la CCM montre la disparition du 3,4-dibromothiophène **60** de départ, 10 équivalents d'anhydride acétique et 10 équivalents pyridine sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 30 minutes la réaction est traitée pour donner un solide qui est purifié par chromatographie sur gel de silice puis par lavage à l'éther refroidi pour donner 2% de produit monobenzylé **77**.

La dibenzyl-3,4-diaminothiophène **76** n'a pas pu être isolée avec les différentes tentatives de couplage de Ullmann qui ont été testées.

Twieg et son équipe ont montré que la synthèse du 2,5-dipipéridinothiophène au départ du 2,5-dibromothiophène par couplage catalysé au cuivre passe par un intermédiaire monopipéridinothiophène (Schéma 84) qui est capable d'empoisonner le catalyseur lorsque la quantité de pipéridine est faible dans le milieu réactionnel.

Ceci pourrait expliquer le fait que nous n'avons jamais pu isolé le produit de dicouplage **76** et la seule formation du dérivé monobenzylé **77** avec de faible rendement lors de nos réactions.

Nous allons alors tester le couplage de Goldberg sur le dibromo-3,4-thiophène **60** avec des amides.

V- Synthèse de dérivés thiénoimidazolones par couplage catalysé au cuivre.

V-1 Etude bibliographique

En 1906 Goldberg apporte une modification à la réaction de condensation de Ullmann en créant des liaisons C(aryl)- N de type amide. Ainsi il fait réagir à chaud un halogénoaryle avec un amide en présence de cuivre dans un solvant polaire.

Après s'être longtemps intéressé à la formation de liaisons C-N de type amide palladocatalysée, Buchwald s'est par la suite intéressé à la synthèse d'amide catalysée au cuivre^{90, 91}. Son équipe et lui ont apporté une modification à la réaction de Goldberg et ont réalisé des synthèses d'amides à partir d'halogénoaryles et halogénothiophènes non activés avec une source de cuivre en quantité catalytique, en présence de ligand et d'une base à chaud ou à température ambiante.

⁹⁰ Klapars, A. ; Antilla, J. C. ; Huang, X. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727.

⁹¹ Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.

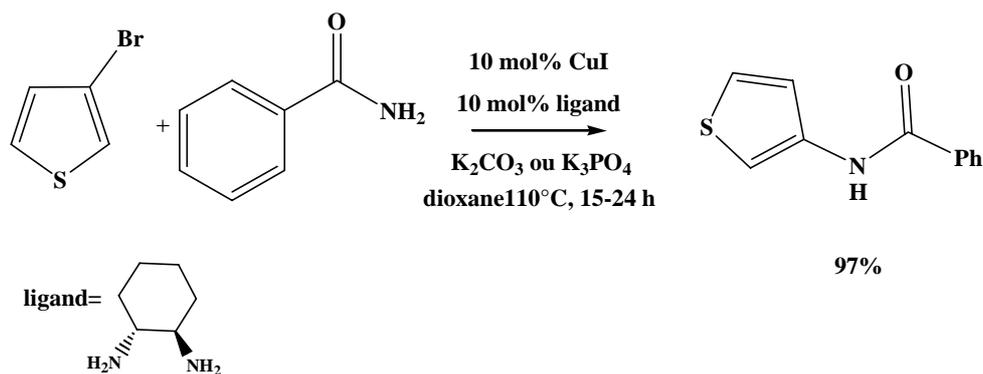


Schéma 87

Ils ont synthétisé des 3-amidothiophènes avec des rendements compris entre 80 et 97% avec seulement 10 mol% de CuI en présence de trans-1,2-cyclohexanediamine comme ligand dans du dioxane. (Schéma 87)

Padwa et son équipe^{92, 93} ont synthétisé à partir du 3-bromothiophène la N-thièn-3-yloxozolidone avec un rendement de 99% en utilisant 1 mol% de CuI et 10 mol% de N,N-diméthyléthylénediamine comme ligand. (Schéma 88)

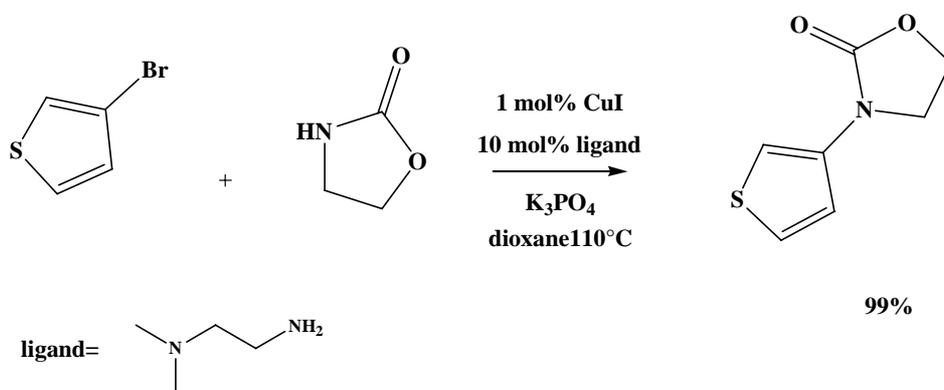


Schéma 88

Dans ce cas également, il n'y a pas d'article présentant la synthèse de diamide à partir de dihalogénothiophène. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à cette réaction à partir

⁹² Crawford, K. R. ; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7365.

⁹³ Padwa, A.; Crawford, K. R.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2609.

du 3,4-dibromothiophène par couplage catalysé au cuivre en vue de la synthèse de dérivés thiénoimidazolones.

Nous avons tenté d'utiliser dans un premier temps l'urée commerciale pour accéder directement à la thiénoimidazolone **2b** (R= H), notre intermédiaire clé, puis nous avons tenté d'autres couplages avec la N,N'diphénylurée commerciale et ensuite avec la N,N'dibenzylurée (Schéma 89). Ces deux dernières nous permettront d'obtenir des thiénoimidazolones N et N' disubstituées qui nécessiteront une étape de déprotection des azotes pour obtenir l'intermédiaire clé visé.

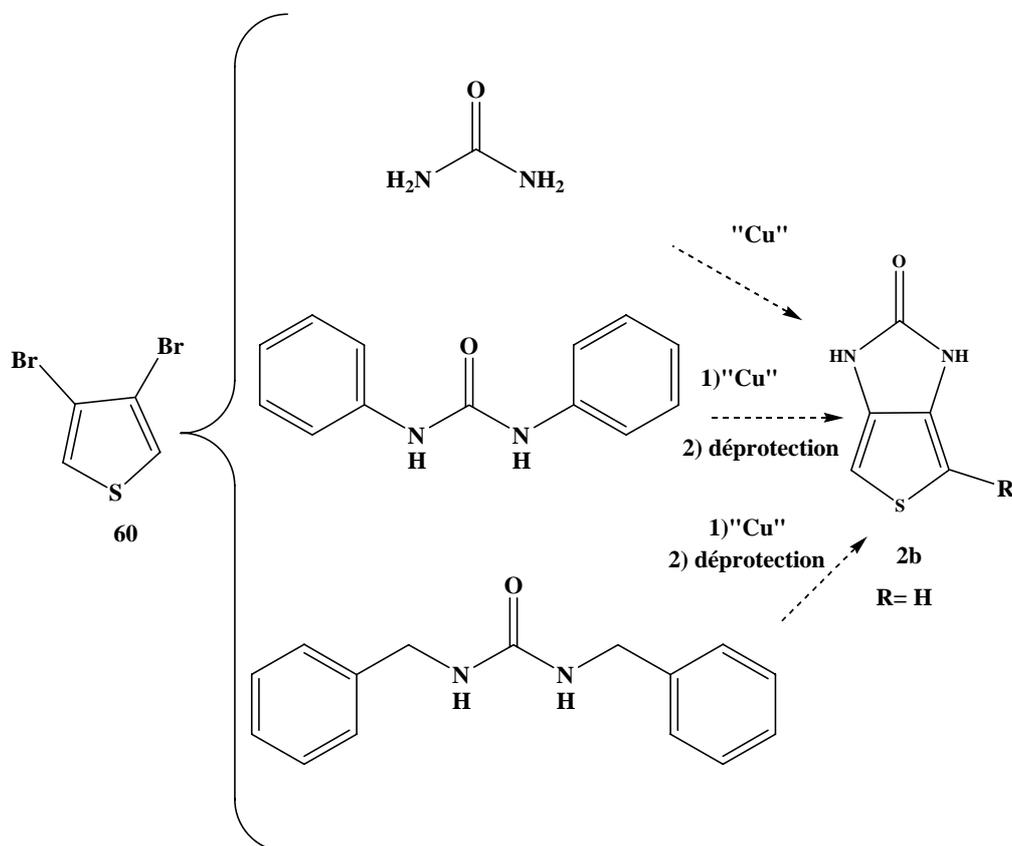


Schéma 89

V-2 Couplage avec l'urée.

Une étude bibliographique nous a permis de voir que dans les réactions de couplage catalysées par le palladium ou le cuivre, l'urée peut être utilisée comme réactif.^{94, 95, 96}

Des couplages avec l'urée ont été tentés. Dans un premier temps, le 3,4-dibromothiophène **60** a été mis en réaction avec 2,5 équivalents d'urée en présence de 0,26 équivalents de Cu et 3 équivalents de K_2CO_3 dans le DMF, le suivi de la réaction montre la formation d'un produit (Schéma 90). Le traitement de la réaction en versant le milieu réactionnel dans de l'eau suivi d'une acidification avec HCl concentré n'a pas permis d'isoler le produit formé après extraction.

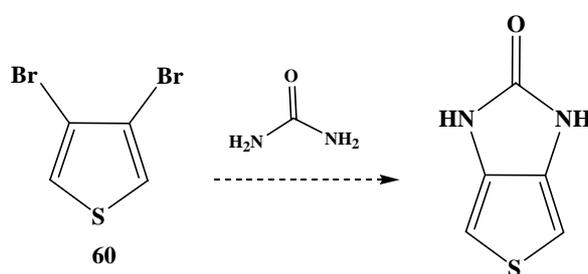


Schéma 90

Nous pensons que la thiénoimidazolone **2b** (R= H) probablement formée est peut être plus soluble dans l'eau que dans les solvants organiques.

Nous avons pensé qu'en réalisant une substitution au niveau des deux azotes l'extraction du produit formé sera plus aisée.

C'est ainsi que nous avons reproduit la réaction ; dans ce cas, une fois que le suivi CCM nous montre la disparition du produit de départ, 2 équivalents de chlorure de benzyle et 2 équivalents de K_2CO_3 sont introduits dans le milieu réactionnel. (Schéma 91)

⁹⁴ Artamkina, G. A.; Sergeev, A. G.; Beletskaya, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4381.

⁹⁵ Sergeev, A. G.; Artamkina, G. A.; Beletskaya, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4719.

⁹⁶ Nandakumar, M. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1989.

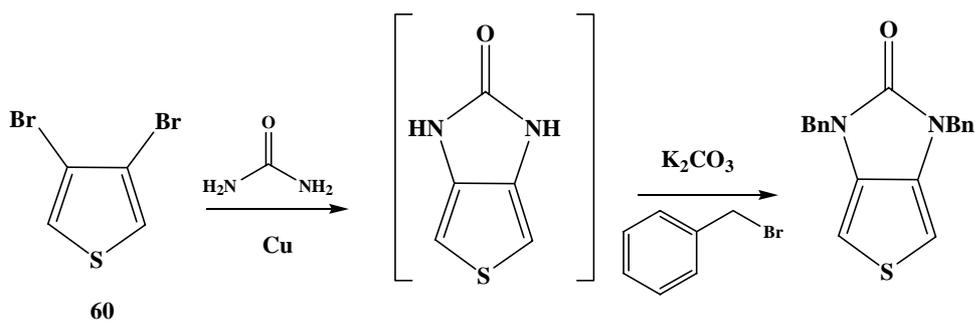


Schéma 91

La substitution nucléophile que nous espérions réalisée ne s'est pas produite et le produit formé est resté en phase aqueuse.

La réaction de couplage est ensuite tentée avec des urées substituées.

V-3 Couplage avec des dérivés de l'urée

V-3-1- La diphenylurée

Nous avons voulu faire un test avec la diphenylurée commerciale. Le couplage du 3,4-dibromothiophène **60** avec 2,5 équivalents de diphenylurée et en présence de K_2CO_3 et de cuivre métal dans le DMF a donné après purification par chromatographie le produit **78** avec 1% de rendement. Nous n'avons pas optimisé cette réaction. (Schéma 92)

En effet, notre but est de générer une thiénoimidazolone **2b** non substituée au niveau des azotes et se débarrasser des phényles n'est pas chose aisée. Ainsi nous nous sommes tournés vers la dibenzylurée.

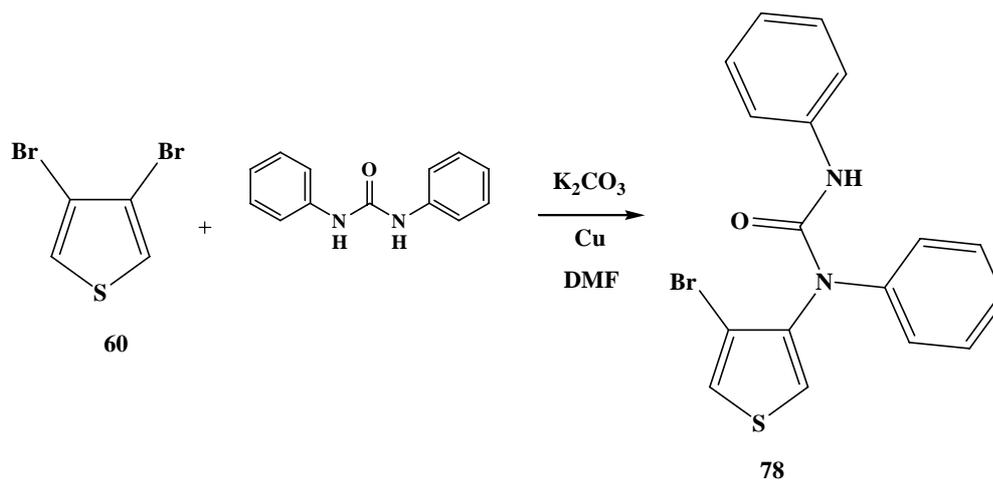


Schéma 92

V-3-2 La dibenzylurée

Ne disposant pas de la matière première, nous avons synthétisé la dibenzylurée⁹⁷ **79** par condensation de l'urée avec la benzylamine sans solvant à 165°C avec un rendement de 60% (Schéma 93) afin de pouvoir tenter une réaction de couplage avec le 3,4-dibromothiophène **60** (Schéma 94).

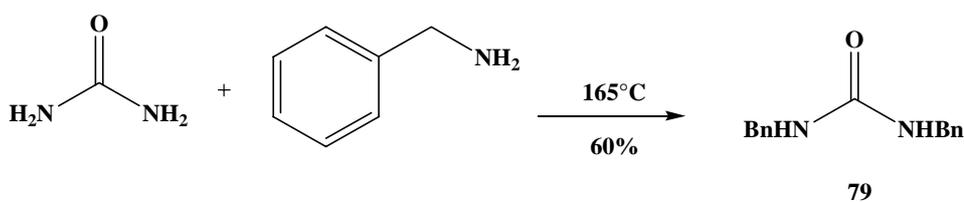


Schéma 93

⁹⁷ Davis, T.; Blanchard, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 1816.

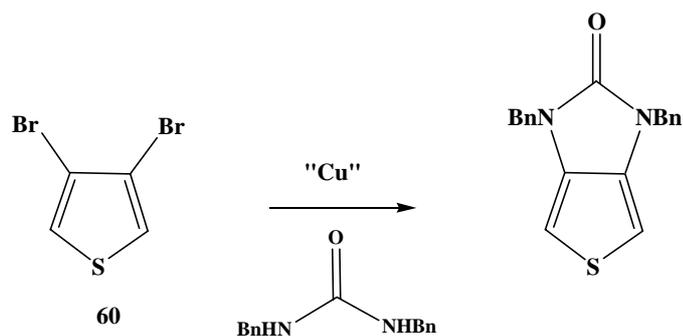


Schéma 94

Différents essais ont été réalisés et sont résumés dans le tableau 5 qui suit :

Essai ^o	Benzylurée Eq.	Source de Cu Eq.	Ligand Eq.	Base Eq.	Solvant T°C
1	2,5	Cu 0 0,3	-	K ₂ CO ₃ 3	DMF 153
2	2,5	CuI 0,5	-	K ₂ CO ₃ 3	DMF 153
3	2,5	CuI 1	déanol	K ₂ CO ₃ 3	déanol 153
4	4	CuI 0,5	BCO 1	CsCO ₃ 4	DMF 80
5	4	CuI 0,5	BCO 1	K ₂ CO ₃ 4	DMF 80
6	4	CuI 0,5	BCO 1	<i>t</i> BuOK 4	DMF 80
7	4	CuI 0,5	BCO 1	NaH 4	DMF 80

Tableau 5

Pour l'**essai 1** les conditions classiques du couplage de Ullmann ont été testées, à savoir l'utilisation du cuivre métal dans le DMF à 153 °C en présence de K₂CO₃. Après 20 heures d'agitation seuls les produits de départ sont récupérés.

Dans l'**essai 2**, le cuivre métal est remplacé par l'iodure de cuivre I, là aussi seul les produits de départ sont récupérés après 24 heures à 153°C dans le DMF.

Dans l'**essai 3** nous avons utilisé d'autres conditions décrites, l'iodure de cuivre I est utilisé comme catalyseur, la réaction est faite dans de la diméthyléthanolamine (déanol) qui joue le rôle de solvant et de ligand, en présence de K₂CO₃ à 153°C dans le DMF. Au bout de 4 heures d'agitation le produit de départ **60** est consommé, après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice le produit désiré n'est pas isolé.

Pour les **essais 4 à 7**, le BCO est utilisé comme ligand, comme pour les couplages avec la benzylamine, et le CuI comme catalyseur, les réactions menées à 80°C, seules les bases sont changées. Là aussi dans ces différents essais aucun produit de couplage n'est isolé.

Les différentes tentatives de couplage de Goldberg pour atteindre des dérivés thiéno[3,4-*d*]imidazolones **2b** (R= H) n'ont pas abouties.

Avec les résultats obtenus lors des couplages de Ullmann puis de Golberg sur le composé **60**, nous pouvons penser que ce dernier n'est pas un bon candidat pour ces types de couplages. L'échec de ces différentes réactions de couplage pourrait être expliqué par la trop grande richesse électronique du 3,4-dibromothiophène.

Nous pouvons noter que lors de son étude sur la synthèse de nouveaux (bis)(diarylamino)thiophène par catalyse au palladium Watanabe préconise l'utilisation du PtBu₃ comme ligand, car ce dernier est une phosphine très riche en électrons et est très volumineux ainsi il faciliterait l'amination des halogénoaryls riches en électrons. Néanmoins, comme nous l'avons déjà présenté dans l'étude bibliographique, la réaction du 3,4-dibromothiophène avec la diphenylamine en présence de Pd(OAc)₂ et de PtBu₃ ne fournit que 12% du produit monocouplé.

VI- Conclusion

Au départ du thiophène nous avons synthétisé :

- le 3,4-diaminothiophène **59** avec un rendement de 23% par la méthode de Paulmier.
- le 3,4-dibromothiophène **60** avec un rendement de 69% par la méthode de Gronowitz.

Nous avons aussi synthétisé le pent-4-énoate d'éthyle **73**.

Avec ces matières premières nous avons tenté différentes réactions de couplage.

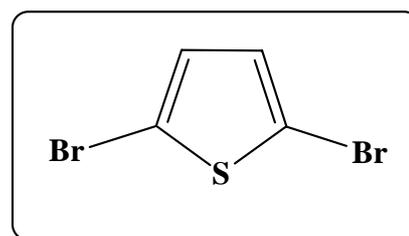
Le premier essai d'introduction de la chaîne valérique par couplage de Suzuki n'a pas donné le produit attendu.

Les différentes tentatives de couplage de Ullmann et de Goldberg mettant en réaction le composé **60** avec la benzylamine ou la dibenzylurée ont permis d'isoler dans certains cas le produit de monocouplage mais avec de faible rendement.

Partie expérimentale

- 2,5-Dibromothiophène **61** :

Une solution refroidi à 10°C de Br₂ (1,6 éq., 0,4 mol) dans 105 mL de AcOH à 10°C est versée dans un ballon contenant 0,25 mol de thiophène solubilisé dans 105 mL de AcOH maintenu à 10°C par un bain de glace. Après ajout le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 8 heures. En fin de réaction 210 mL d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel qui est extrait avec 4 x 150 mL de Et₂O. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous vide. L'huile obtenue est purifiée par distillation sous pression réduite.



Aspect : huile incolore

Eb₄= 140°C, **Eb**= 135,5-136°C

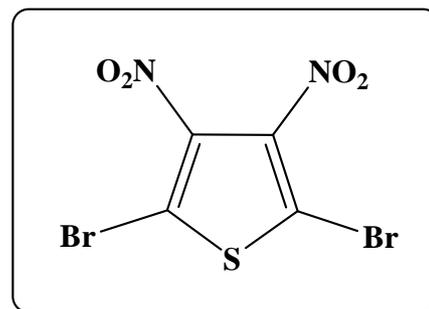
Rendement : 33%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 6,84 (s, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 130,31 ; 111,51

- 3,4-Dinitro-2,5-dibromothiophène **62** :

Dans un ballon contenant un mélange de 13,1 mL de H₂SO₄ concentré, 19,6 mL de H₂SO₄. SO₃ 20% et 10,6 mL de HNO₃ concentré maintenu à -30°C est ajouté 0,047 mol de 2,5-dibromothiophène **61**. Le milieu réactionnel est agité à la même température pendant 1 heure puis laissé revenir à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans un mélange eau/glacé (200 mL). Le précipité formé est filtré puis lavé plusieurs fois à l'eau.



Aspect : aiguilles vertes

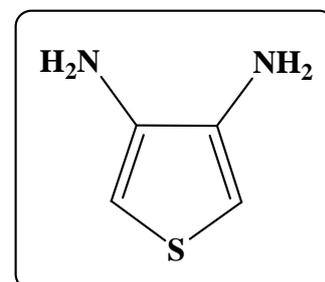
PF_{ob} : 135-136°C (MeOH) ; **PF_{lit}** : 134-135°C

Rendement : 62%

RMN¹³C (CDCl₃) : δ 124,06 ; 113,33

- 3,4-Diaminothiophène 59 :

Dans un ballon contenant 10,48 g (0,031 mol) de 3,4-dinitro-2,5-dibromothiophène **62** en suspension dans 230 mL de HCl concentré sont ajoutés par petites portions 22,48 g (6 éq., 0,189 mol) de Sn en poudre en maintenant la température à 30°C. En fin d'ajout le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures puis gardé au réfrigérateur pendant 15 heures. Le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois à l'éther, lavé à l'acétonitrile et ensuite séché. Le sel obtenu est ensuite dissout dans 200 mL d'eau puis basifié avec une solution de Na₂CO₃ 4N. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec de l'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis filtrées et concentrées sous vide à température ambiante.



Aspect : cristaux beiges

Pf_{ob} : 96-98°C ; **Pf_{lit}** : 96°C

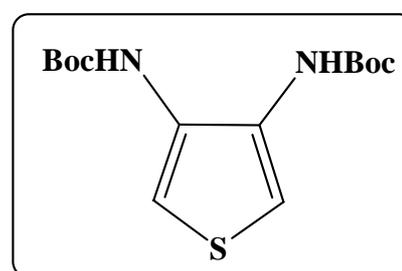
Rendement : 23%

RMN¹H (CDCl₃) : δ 6,17 (s, 2H) ; 3,31 (sl, 4H)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ 137,31; 101,79.

-N,Ndi-*tert*butyloxycarbonylthiophène-3,4-diamine 68 :

Dans un ballon, muni d'un agitateur magnétique, contenant 0,2 g (1,75 mmol) de 3,4-diaminothiophène **59** dans 4 mL de CH_2Cl_2 , est introduit 0,765 g (2 éq., 3,508 mmol) de $(\text{Boc})_2\text{O}$ dissout dans 1 mL de CH_2Cl_2 . Le milieu réactionnel est agité pendant 6 heures à température ambiante avant d'être évaporé à sec. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éther de pétrole (bp 40-60°C)/EtOH.



Aspect : solide brun clair

PF _{ob} : 157-158°C ; **PF** _{lit} : 160°C

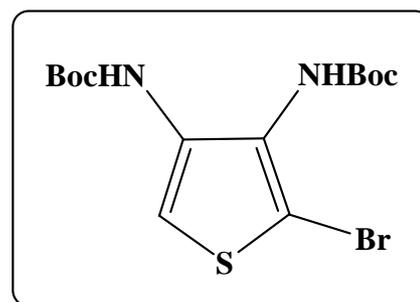
Rendement : 89%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 7,14 (sl, 2H) ; 6,66 (sl, 2H) ; 1,51 (s, 18H)

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ 153,62; 129,25; 112,25; 81,01; 28,23

-Bromo-2- N,Ndi-*tert*butyloxycarbonylthiophène-3,4-diamine 74 :

Dans un ballon contenant 0,314 g (1 mmol) de di-*tert*-butyl-3,4-carbamate thiophène **68** en solution dans 20 mL de CCl_4 est ajouté 0,178 g de NBS (1 éq. ; 1 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. En fin de réaction le solvant est évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2).



Aspect : huile incolore

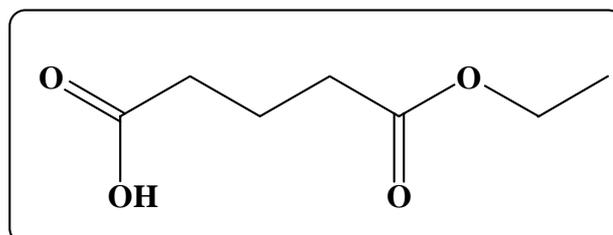
Rendement : 96%

RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ 8,55 (sl, 1H) ; 8,33 (sl, 1H) ; 7,32 (s, 1H) ; 1,44 (s, 18H)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : δ 152,69 ; 152,60 ; 133,44 ; 132,30 ; 128,61 ; 90,50 ; 79,27 ; 27,95

-Acide 5-éthoxy-5-oxopentanoïque 65 :

Dans un ballon, muni d'une agitation magnétique, 31,63 g (0,278 mol) d'anhydride glutarique et 32 mL (2 équ., 0,556 mol) de EtOH absolu sont chauffés au reflux pendant 2 heures. En fin de réaction l'excès d'EtOH est évaporé. Le résidu obtenu est distillé sous pression réduite.



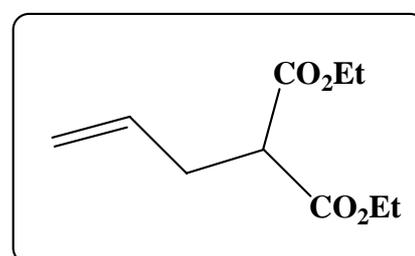
Aspect : huile incolore

Rendement : 44%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 9,99 (sl, 1H) ; 4,10 (q, 2H) ; 2,43-2,31 (m, 4H) ; 1,93 (qt, 2H) ; 1,23 (t, 3H)

- Diéthyl 2-allylmalonate **70** :

22,7 mL (1,1 éq., 0,11 mol) de malonate de diéthyle sont introduits dans une solution d'éthylate de sodium (1,1 éq., 0,11 mol de Na dans 75 mL EtOH). Après 30 minutes d'agitation, 8,65 mL (0,1 mol) de bromure d'allyle sont introduits goutte à goutte. En fin d'ajout le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 heures. En fin de réaction l'éthanol est évaporé à sec, le résidu obtenu est repris dans 100 mL d'eau avant d'être acidifié jusqu'à pH 1 avec HCl conc. puis extrait avec 3 x 100 mL d'Et₂O. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous vide.



Aspect : huile jaune

Eb₃₂=115°C

Rendement : 50%

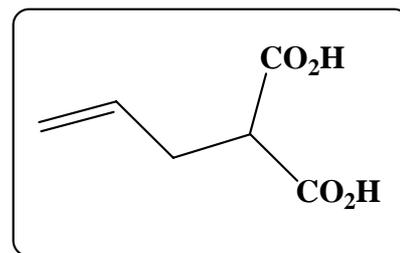
RMN ¹H (CDCl₃) : δ 5,77-5,63 (m, 1H) ; 5,09-4,96 (d t, 2H), 4,18-4,07 (d t, 4H) ; 3,35 (t, 1H) ; 2,55 (t, 2H) ; 1,26-1,15 (d t, 6H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 169,70 ; 133,89 ; 117,24 ; 61,17 ; 51,42 ; 32,60 ; 13,79

GC/MS : m/z 199

- Acide 2-allylmalonique **71** :

4,44 g (0,022 mol) de diéthyl allylmalonate **70** sont chauffés au reflux pendant 3 heures dans 75 mL d'une solution éthanolique de 1,77 g de soude (2 éq., 0,044 mol). En fin de réaction l'éthanol est évaporé à sec, le résidu est repris dans 50 mL d'eau puis extrait une première fois à l'Et₂O 2 x 30 mL. La phase aqueuse est ensuite acidifiée avec HCl conc. jusqu'à pH 1 et extraite une deuxième fois avec 3 x 30 mL de Et₂O. Les phases organiques sont réunies séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous vide.



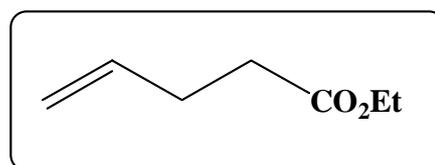
Aspect : solide jaune

Rendement : 73%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 5,20-5,04 (m, 1H) ; 4,46-4,33 (d t, 2H) ; 2,61 (t, 1H) ; 1,90-1,84 (d t, 2H)

- Pent-4-énoate d'éthyle 73 :

Un mélange de 8,42 g (1 éq., 0,136 mol) de H₃BO₃ sec et de 27,23 g (0,136 mol) diester **70** sont chauffés à 190°C pendant 3 heures.



Aspect : huile incolore

Rendement : quantitatif

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 5,83-5,70 (m, 1H) ; 5,05-4,92 (dt, 2H) ; 4,13-4,04 (q, 2H) ; 2,38-2,31 (m, 4H) ; 1,24-1,18 (t, 3H)

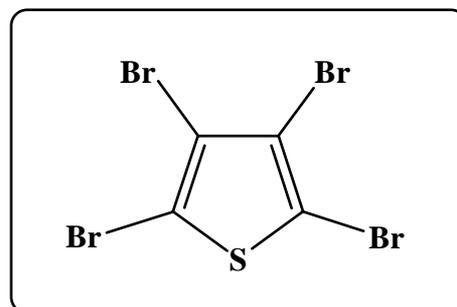
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 172,92 ; 136,06 ; 115,31 ; 59,87 ; 33,19 ; 28,60 ; 15,45

GC/MS : m/z 128

- 2,3,4,5-Tétrabromothiophène 75 :

A une solution de 3 moles de thiophène dans 100 mL de CH₃Cl dans un ballon muni d'une agitation magnétique, d'un condenseur et d'un bain de glace sont introduites goutte à goutte 12 moles de Br₂ pendant 9 heures. En fin d'addition le mélange est chauffé au reflux pendant 4 heures. Ensuite 450 mL de NaOH 2N sont introduits sous forte agitation et le reflux

est repris pendant 30 min. Le milieu réactionnel est versé dans un b cher, en refroidissant il se forme un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau puis séché.



Aspect : aiguilles beiges

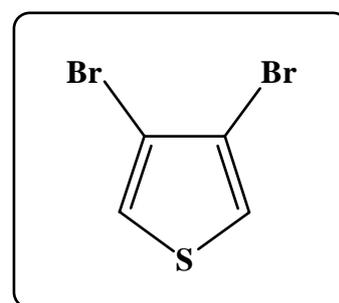
PF ob : 112-113 C (isopropanol) ; **PF lit** : 115,5-116 C

Rendement : 70%

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 116,95 ; 110,28

-3,4-Dibromothiophène 60 :

Dans un ballon, 12 g (4,6 éq. ; 0,183 mol) de Zn en poudre, 17,1 mL (5,2 éq. ; 0,207 mol) de CH₃COOH, 15 mL d'eau et 15,96 g (0,039 mol) de tétrabromothiophène **75** sont portés à ébullition. Après un chauffage de 4 heures, le milieu réactionnel est filtré. Le filtrat est décanté puis la phase organique r cup r e est lav e à l'eau, puis avec une solution aqueuse de NaCO₃ avant d'être s ch e sur MgSO₄, filtr e puis concentr e sous pression réduite.



Aspect : huile incolore

Eb₂₄= 120 C ; **Eb₁₅**=96,5-99 C

Rendement : 69%

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 7,29

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ 126,68 ; 113,99

Chapitre V : Accès à la tétradéhydrobiotine par construction du thiophène suivie de celle de l'imidazolone

I- Introduction et stratégie de synthèse

La synthèse de la tétradéhydrobiotine **2** peut aussi être envisagée par construction successive des deux cycles. Dans cette partie nous avons envisagé la synthèse de la tétradéhydrobiotine au départ de dérivés 3-aminothiophéniques **82** qui seront fonctionnalisés en position 4. Les deux fonctions amines seront ensuite cyclisées en amide pour donner des dérivés thiénoimidazolones **2b**. Par la suite nous introduirons la chaîne valérique en alpha du soufre pour conduire à la tétradéhydrobiotine **2** désirée. (Schéma 95)

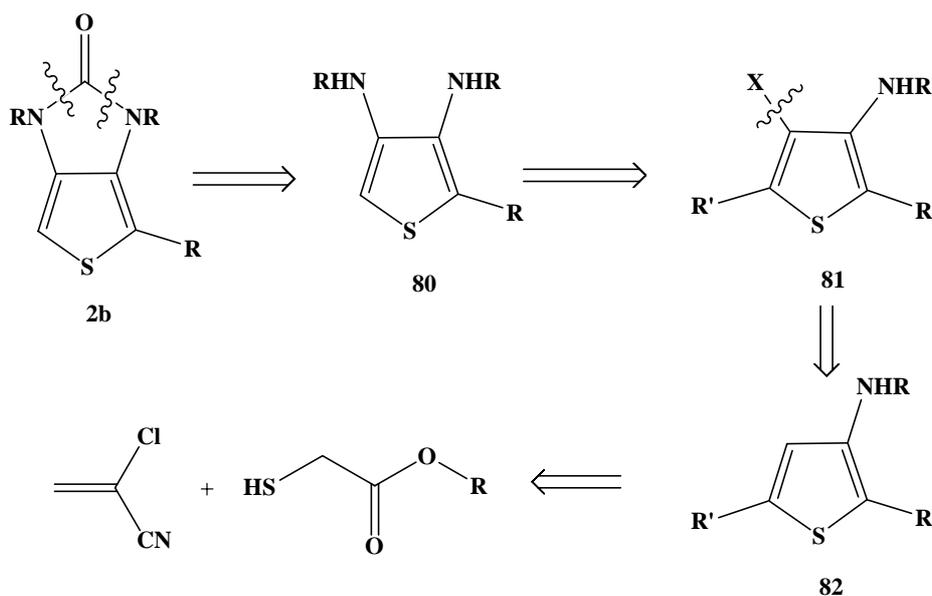


Schéma 95

La synthèse de la tétradéhydrobiotine **2** a déjà été proposée au départ du 3-amino-2-carbétioxythiophène **82** (R= CO₂CH₃ ; R'= H). Vogel et Rossy en 1981 synthétisent la tétradéhydrobiotine au départ de l'intermédiaire 3,4-diamino-2-carbétioxythiophène **81** (R= CO₂CH₃ ; R'= H ; X= NH₂) qu'ils obtiennent soit à partir du benzylidène aminoacétonitrile soit à partir du chloroacrylonitrile (Chapitre I Schéma 11).

Nous présenterons dans un premier temps leur voie de synthèse du 3-amino-2-carbétoxythiophène **82** que nous avons effectué au départ du chloroacrylonitrile.

Pour éviter la fonctionnalisation en position 5 lors de la nitration du 3-acétylamino-2-carbétoxythiophène dans la synthèse proposée par Vogel et Rossy, la voie de synthèse que nous avons envisagé se fera au départ du 3-amino-5-*tert*-butyl-2-carbétoxythiophène **82** (R= CO₂CH₃ ; R'= C(CH₃)₃). Le groupement *tert*-butyle présent jouera le rôle d'un groupement protecteur qui sera enlevé par la suite par réaction de transfert sur le biphenyle⁹⁸ en présence de AlCl₃.

Pour continuer ce chapitre, nous présenterons une autre voie de synthèse du 3,4-diamino-2-carbétoxythiophène **80** cette fois par couplage métallocatalysé au départ du 3-amino-4-bromo-5-*tert*-butyl-2-carbétoxythiophène **81** (R= CO₂CH₃ ; R'= C(CH₃)₃ ; X= Br).

Pour finir nous présenterons une voie de synthèse faisant appel au couplage de McMurry au départ de diCO 1,5. (Schéma 96)

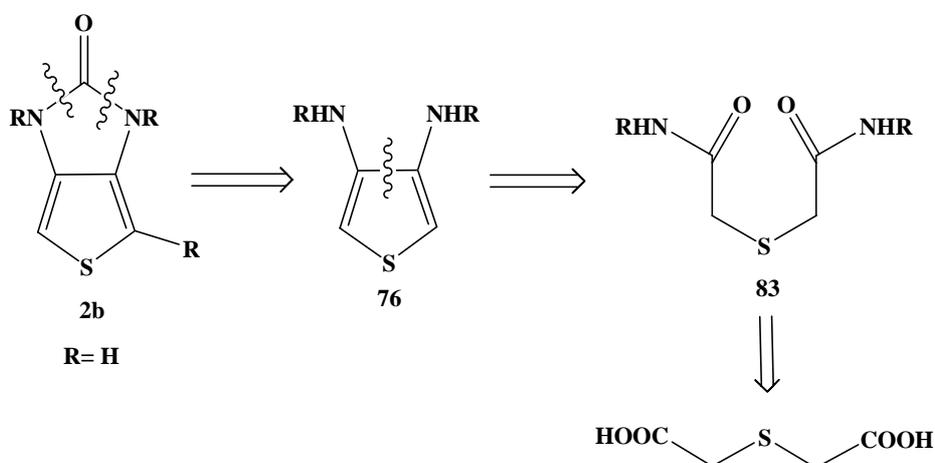


Schéma 96

II- Synthèse du 3,4-diamino-2-carbométhoxythiophène **80**

Dans le but de proposer une voie de synthèse de la biotine comportant un minimum d'étapes, l'équipe de Vogel et Rossy décide d'utiliser un précurseur aromatique : le 3,4-

⁹⁸ Houben-Weyl, Arene und Arine, band 5, Teil 26, Thieme, 1981.

diamino-2-carbométhoxythiophène **80**. Ce dernier est synthétisé à partir du N-benzylidénaminoacétonitrile commercial, ou à partir du chloroacrylonitrile via le 3-amino-2-carbométhoxythiophène synthétisé **82a**.

Nous avons synthétisé le 3-amino-2-carbométhoxythiophène **82a** à partir du chloroacrylonitrile selon la méthode de Huddleston décrite en 1979⁹⁹. (Schéma 97)

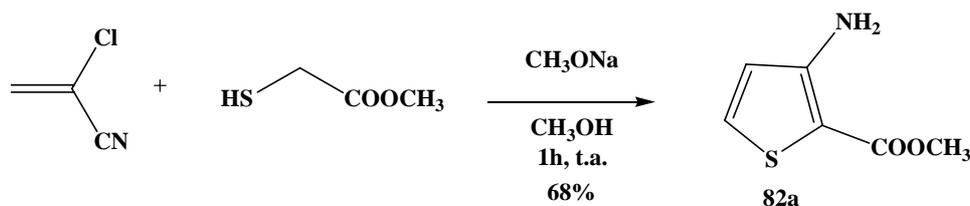


Schéma 97

Résultat:

L'action du thioglycolate de méthyle sur le 2-chloroacrylonitrile en présence de méthylate de sodium dans le méthanol à froid donne après une heure de réaction 68% (68%) de 3-amino-2-carbométhoxythiophène **82a**.

L'amine ainsi obtenue est d'abord protégée puis nitrée pour donner le 3-acétylamino-4(et 5)-nitro-2-carbométhoxythiophène **85**.

L'amine libre est acétylée par l'action de 1,5 équivalents de chlorure d'acétyle dans le CH₂Cl₂ en présence de 1,5 équivalents de triéthylamine ainsi 91% de 3-acétylamino-2-carbométhoxythiophène **84** est obtenu. (Schéma 98)

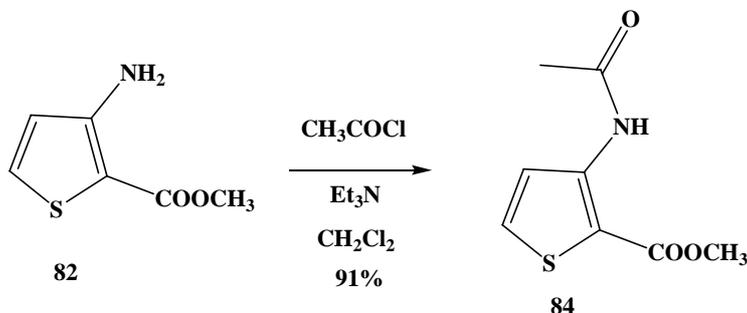


Schéma 98

⁹⁹ Huddleston, P. R.; Barker, J. M. *Synthetic Commun.* **1979**, 9, 731.

La nitration est réalisée dans un mélange HNO_3 / H_2SO_4 dans les proportions 1:9 en volume à -30°C (Schéma 99). En fin de réaction le suivi CCM montre la formation de deux produits **85a** et **85b** qui sont séparés par recristallisation dans le toluène.

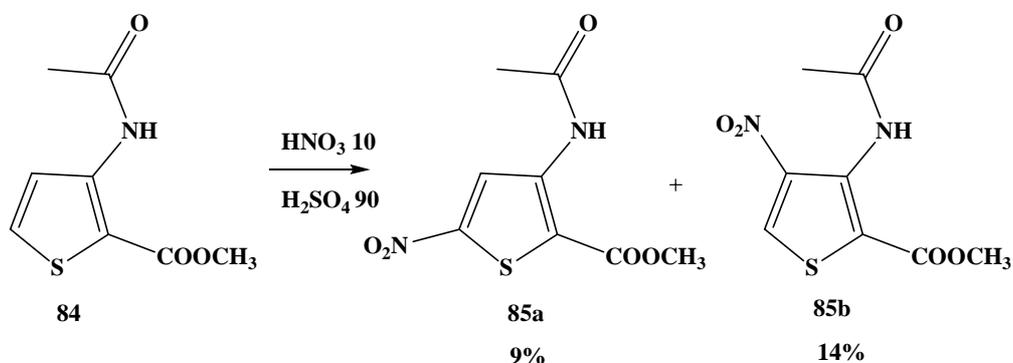


Schéma 99

Vogel et Rossy assignent les deux isomères en fonction de leur point de fusion. Mais par la suite en 1987, les travaux d'Elliot¹⁰⁰ montrent que cette assignation n'est pas correcte et décrit que le **85b** a un point de fusion de $176-180^\circ\text{C}$ et que le **85a** a un point de fusion de $119-120^\circ\text{C}$ et non le contraire, ce qui a été confirmé par d'autres travaux¹⁰¹.

Le dérivé **85b** obtenu avec un rendement de 14% est déprotégé par action de l'acide chlorhydrique concentré dans l'éthanol au reflux pendant 5 heures pour donner 81% (80%) de 4-nitro-3-amino-2-carbométhoxythiophène **86**. (Schéma 100)

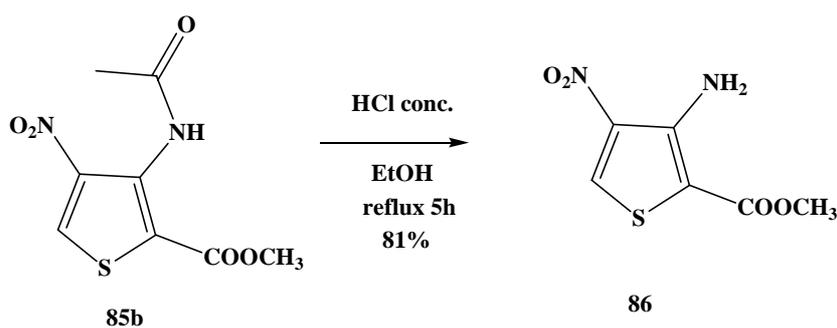


Schéma 100

¹⁰⁰ Elliott, R. L. ; O'Hanlon, P. J. ; Rogers, N. H. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3295.

¹⁰¹ Sauter, G. ; Stulz, E.; Leumann, C. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 14.

Ensuite la fonction NO₂ du composé **86** est réduite en amine par de l'étain en poudre dans l'acide acétique pour donner la diamine **87**. (Schéma 101)

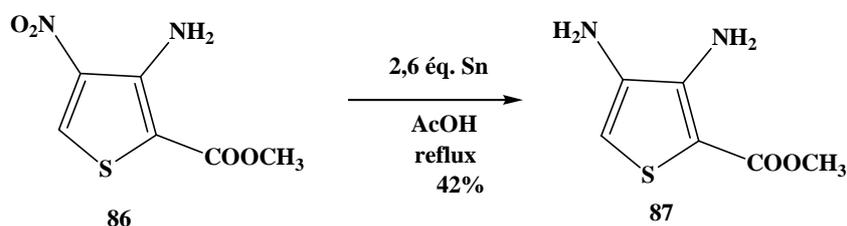


Schéma 101

Vogel et Rossy synthétisent la tétradéhydrobiotine **2** via le composé **87**. Pour se faire ils introduisent d'abord la chaîne valérique par une succession de réactions, ensuite ils utilisent du phosgène pour fermer le cycle imidazolidinone.

Avec le composé **87** en main nous testerons tout d'abord sa cyclisation en thiéno[3,4-*d*]imidazolone en utilisant du carbonyldiimidazole. Si ce composé est obtenu nous tenterons d'introduire la chaîne latérale par la suite.

Nous allons synthétiser le dérivé **82b** où le groupement *tert*-butyle joue le rôle de groupement protecteur.

III- Synthèse du 3-amino-5-*tert*-butyl-2-carbométhoxythiophène **82b**

Du fait des faibles rendements obtenus lors de la nitration du composé **84**, mais aussi de l'obtention du produit nitré en position 5, **85a**, nous avons voulu trouver un moyen de bloquer la position 5 du thiophène **84** ce qui permettra de forcer sa nitration en position 4 et ainsi obtenir un seul produit.

Après une étude bibliographique, nous avons vu que le groupement *tert*-butyle peut être utilisé comme groupement protecteur de position en série aromatique. Le *tert*-butyle est ensuite enlevé par transfert sur le biphenyle.

Par analogie nous avons synthétisé le thiophène **82b** et nous procéderons au transfert du groupement *tert*-butyle par la suite.

Le thiophène **82b** est synthétisé par une méthode décrite au Laboratoire¹⁰² via un dérivé chloroformylé par action du réactif de Vilsmeier-Haack sur une cétone α -méthylénique. Le dérivé chloroformylé est ensuite transformé en oxime qui est déshydraté en β chloroacrylonitrile. La condensation de cette dernière avec le thioglycolate de méthyle donne le thiophène désiré.

III-1 Synthèse du 3-chloro-4,4-diméthylpent-2-énal au départ de la pinacolone

Le réactif de Vilsmeier-Haack réagit sur les cétones α -méthylénique pour donner des aldéhydes vinyliques β -chloré. Le réactif est préparé à partir de POCl_3 et de DMF. (Schéma 102)

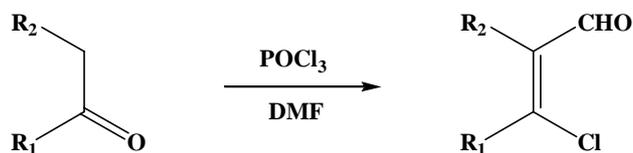


Schéma 102

Une solution de pinacolone dans le DMF réagit pendant 5 heures à 60°C avec le réactif de Vilsmeier-Haack fraîchement préparé pour donner la 3-chloro-4,4-diméthylpent-2-énal **88**. (Schéma 103)

¹⁰² Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis* **2002**, 1096.

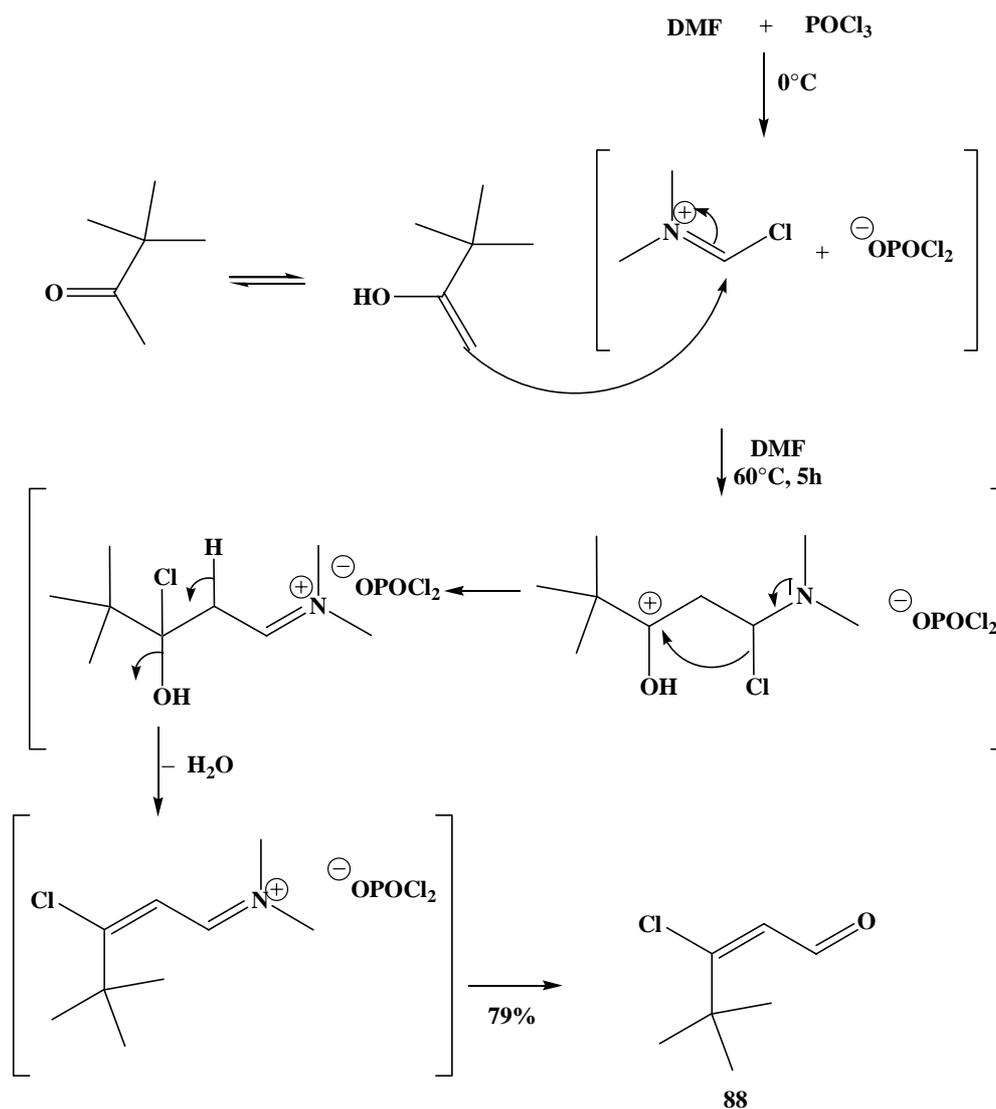


Schéma 103

III-2 Synthèse du 3-chloro-5,5-diméthyl-2-héxéne nitrile **90** via l'oxime **89**.

Les nitriles sont souvent obtenus au départ d'aldéhydes en passant par un intermédiaire oxime isolé ou non isolé.

Le nitrile est synthétisé à partir du composé **88** qui est d'abord transformé en oxime **89** avant d'être déshydraté comme décrit au Laboratoire. (Schéma 104)

Résultats:

La synthèse de l'oxime est réalisée dans les conditions classiques à savoir l'utilisation de chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium au reflux du DMF ou du toluène pendant 2 heures.

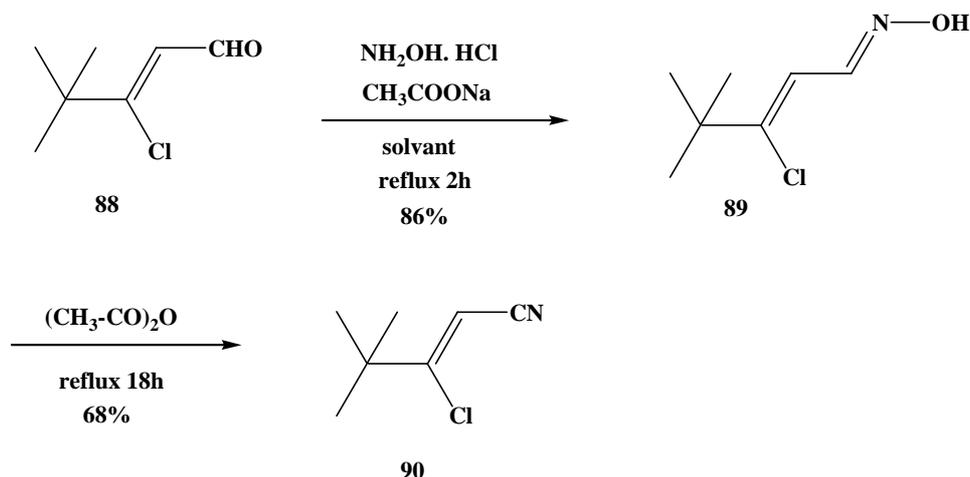


Schéma 104

L'oxime **89** ainsi isolée est directement déshydratée par chauffage au reflux dans l'anhydride acétique pendant 18 heures pour générer le nitrile **90** désiré avec un rendement de 68%. (Schéma 104)

III-3 Synthèse du thiophène **82b** à partir du nitrile **90**

IL existe deux grandes voies de synthèse des 3-aminothiophènes à partir de dérivé β chloroacrylonitriles.

La première est réalisée avec le sulfure de sodium nonahydrate ($\text{Na}_2\text{S}, 9 \text{ H}_2\text{O}$) et le bromo- ou chloroacétate d'alkyle dans un premier temps suivi de l'ajout d'une base pour favoriser la cyclisation. (Schéma 105)

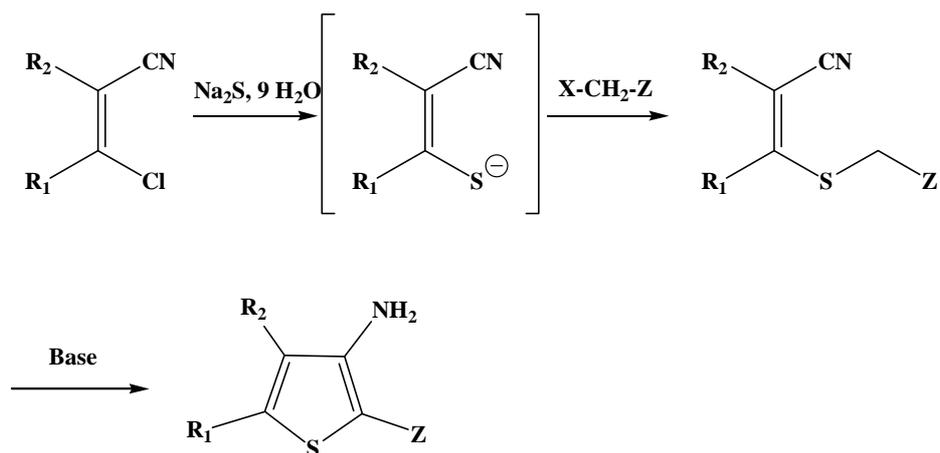


Schéma 105

La deuxième voie de synthèse se fait avec un thioglycolate d'alkyle en milieu basique. Cette méthode est calquée sur la synthèse des 3-aminothiophènes faite par Fiesselmann en 1959 à partir du 2,3-dichloropropionitrile avec un thioglycolate d'alkyle et l'alcoolate approprié. (Schéma 106)

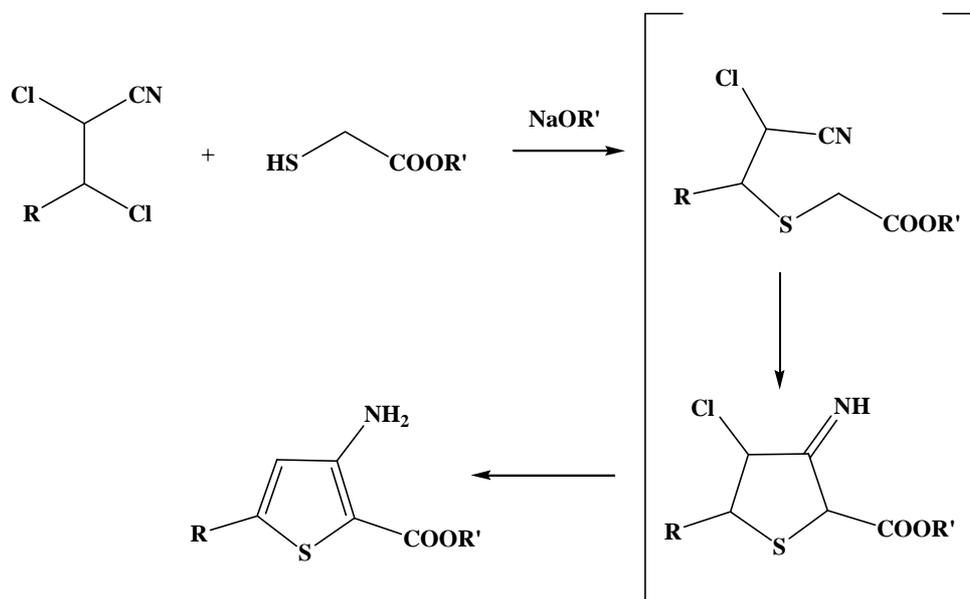


Schéma 106

Cette méthode a été ensuite appliquée aux dérivés β -chloroacrylonitriles pour la synthèse des 3-aminothiophènes.

Ainsi en 1981 Gewald *et al.*¹⁰³ décrivent une synthèse de 3-aminothiophènes au départ de β -chloro- α -cyanoacrylonitrile par condensation avec le thioglycolate d'alkyle en présence de K_2CO_3 dans l'éthanol.

Ensuite en 1993, la synthèse de thiéno[2,3-*b*]pyridine fût décrite au sein de notre Laboratoire¹⁰⁴, au départ du 2-chloro-3-cyanopyridine par condensation avec un thioglycolate d'alkyle en présence de K_2CO_3 dans le DMF suivie d'une cyclisation en présence d'un alcoolate dans l'alcool approprié. (Schéma 107)

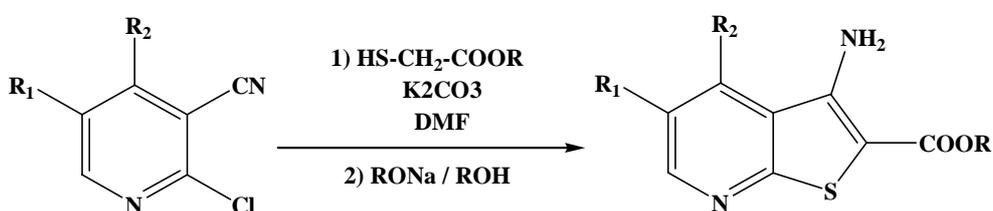


Schéma 107

Puis en 2000 Neidlein et son équipe¹⁰⁵ font réagir un dérivé β -chloroacrylonitrile avec le thioglycolate d'éthyle en présence de K_2CO_3 dans un mélange éthanol/THF pour obtenir un thiophène condensé. (Schéma 108)

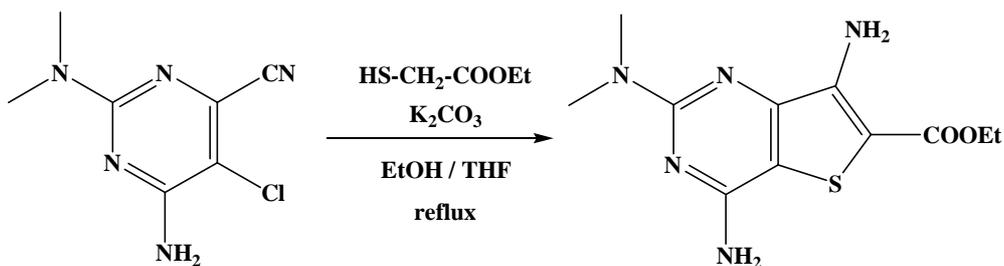


Schéma 108

¹⁰³ Gewald, K ; Hain, U ; Schindler, E. E. *Ger. Pat.* 146,952 **1981** ; *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 150416r

¹⁰⁴ Aadil, M. ; Kirsch, G. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1993**, 82, 91

¹⁰⁵ Wang, Z. ; Neidlein, R. ; Krieger, C. *Synthesis* **2000**, 255

Par la suite, en 2001, Mekheimer¹⁰⁶ utilise les mêmes réactifs pour la synthèse de 3-aminothiophène mais remplace le K₂CO₃ par l'éthylate de sodium dans l'éthanol. (Schéma 109)

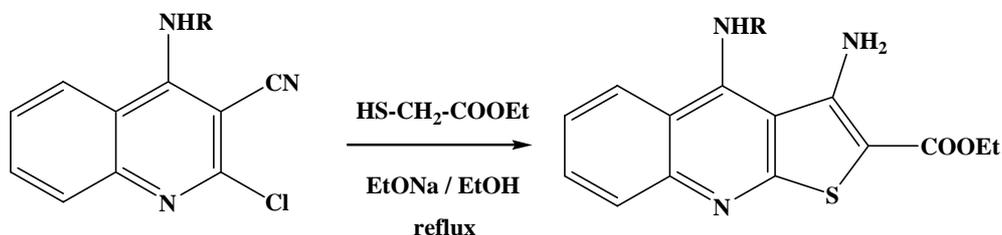


Schéma 109

Pour la synthèse du 3-amino-5-*tert*-butyl-2-carbétoxythiophène nous avons choisi la méthode de Neidlein pour sa mise en œuvre facile.

Résultat:

Ainsi le composé **90** synthétisé précédemment est mis en réaction avec du thioglycolate de méthyle en présence de K₂CO₃ dans un mélange MeOH/THF. Après chauffage au reflux pendant 18 heures le thiophène **82b** désiré est obtenu avec un rendement de 95%. (Schéma 110)

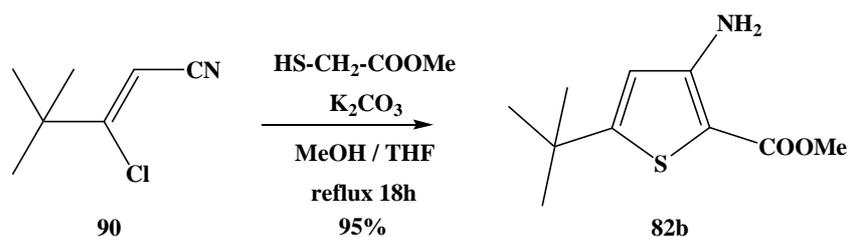


Schéma 110

¹⁰⁶ Mekheimer, R. A. ; Ahmed, E. K. ; El-Fahham, H.A. ; Kamel, L. H. *Synthesis* **2001**, 97

IV- Introduction d'une fonction amine en position 4 du 3-amino-5-*tert*-butyl-2-carbométhoxythiophène **82b**

IV-1 Par réduction d'un groupement NO₂

IV-1-1 Nitration du N-acétyl-3-amino-5-*tert*-butyl-2-carbométhoxythiophène **91**

Cette nitration est réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites pour le N-acétyl-3-amino-2-carbométhoxythiophène **84**.

Résultats:

Ainsi le thiophène **82b** est d'abord N-acétylé par action du CH₃COCl en présence de Et₃N dans le CH₂Cl₂ à température ambiante pendant 18 heures pour donner le composé **91** avec un rendement de 56%. (Schéma 111)

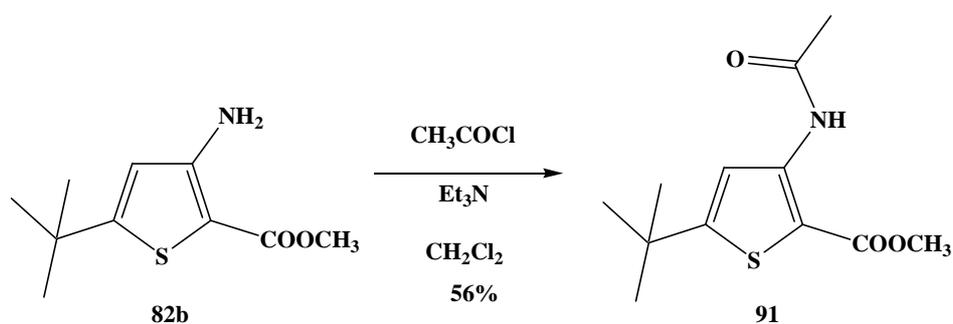


Schéma 111

Le produit **91** obtenu est mis en présence de H₂SO₄ 95% et de HNO₃ concentré à -10°C pendant 1 heure pour conduire au dérivé nitré **92** avec un rendement de 42%. (Schéma 112)

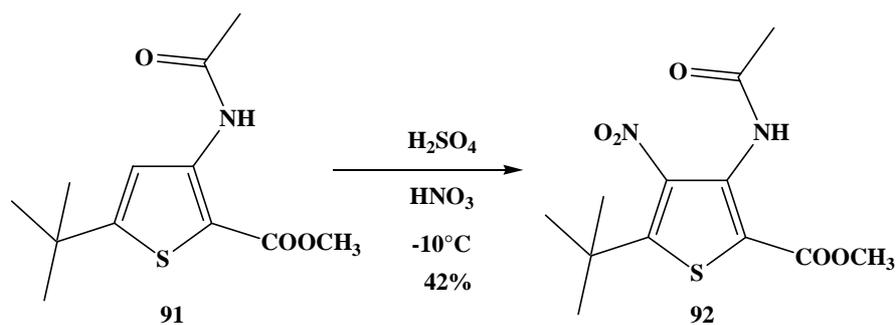


Schéma 112

IV-1-2 Essai de déprotection du composé **92** par transfert du groupement alkyle.

Avant de procéder à la réduction du composé **92**, le groupement *tert*-butyle protecteur doit être enlevé par échange sur le biphenyle en présence de AlCl_3 dans le CCl_4 . (Schéma 113)

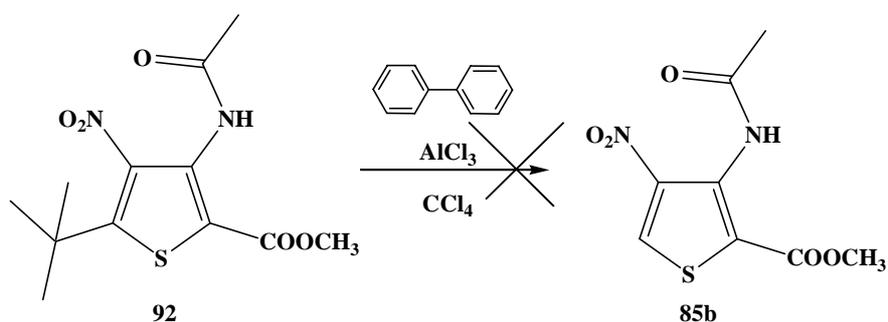


Schéma 113

Le premier essai n'a pas permis d'isoler le thiophène **85b** désiré, d'autres essais seront tentés. Nous allons tenter d'introduire la fonction amine en position 4 d'une autre manière.

IV-2 Par une réaction de couplage

IV-2-1 Bromation du 3-amino-5-*tert*-butyl-2-carbétoxythiophène **82b**

La bromation en position 4 des 3-amino-2-carbétoxythiophènes n'est pas décrite dans la littérature. Ainsi pour introduire un brome nous avons tenté différentes méthodes de bromation :

- Utilisation d'un équivalent de N-bromosuccinimide dans le CH₂Cl₂ au reflux pendant 5 heures, nous n'avons isolé que le produit de départ **82b**.
- Utilisation de 1,1 équivalents de dibrome dans un mélange acide acétique-chloroforme à température ambiante pendant 18 heures, nous isolons un mélange de deux produits qui sont le produit bromé attendu et le produit bromé hydrolysé en acide.

A la vue de ces résultats, nous avons décidé d'utiliser une autre méthode de bromation qui consiste à faire réagir le réactif avec le dibrome dans un milieu tamponné acide acétique/acétate de sodium¹⁰⁷. (Schéma 114).

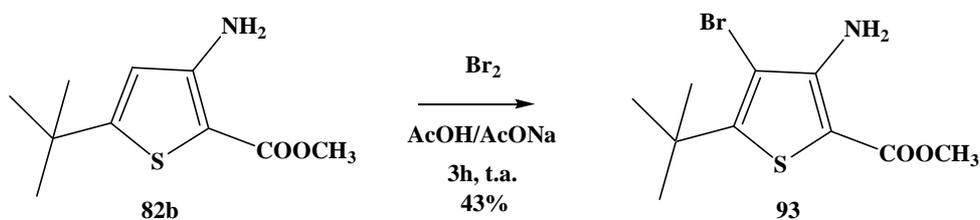


Schéma 114

Ainsi la mise en réaction de notre produit de départ **82b** avec un équivalent de dibrome dans l'acide acétique en présence d'un équivalent d'acétate de sodium à température ambiante pendant 3 heures, nous a permis d'isoler un produit unique qui est le 3-amino-4-bromo-5-*tert*-butyl-2-carbétoxythiophène **93** avec un rendement de 43%.

¹⁰⁷ Smail, J. B.; Rewcastle, G. W.; Loo, J. A.; Greis, K. D.; Chan, H. O.; Keyner, E. L.; Lipka, E.; Showalter, H. H. D.; Vincent, P. W.; Elliott, W. L.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1380.

IV-2-2 Réactions de couplage

Avant d'être engagé dans des réactions de couplage métallocatalysées, le 3-amino-4-bromo-5-*tert*-butyl-2-carbétoxythiophène **93** est préalablement protégée sous forme de carbamate pour éviter que sa fonction amine n'interfère dans la réaction ciblée.

Les conditions classiques de formation de *tert*-butylcarbamate n'ont pas donné le produit désiré. D'autres conditions¹⁰⁸ ont été utilisées pour introduire le groupement Boc.

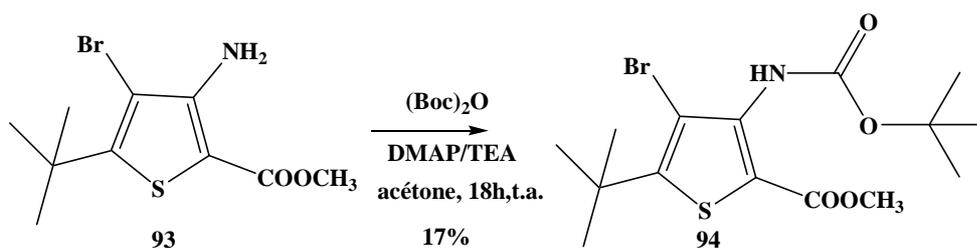


Schéma 115

Résultats:

L'utilisation de 2,2 équivalents de di-*tert*-butyle dicarbonate en présence d'un équivalent de DMAP et de 2,2 équivalents de triéthylamine dans l'acétone à température ambiante pendant 18 heures nous a permis d'isoler après purification le 3-amino-*tert*-butylcarbamate-4-bromo-5-*tert*-butyl-2-carbétoxythiophène **94** avec un rendement de 17%. (Schéma 115)

Sur le produit **94** obtenu, des réactions de couplage vont être tentées. Pour ce faire nous avons utilisé, dans un premier temps, des conditions déjà décrites dans le chapitre précédent à savoir le CuI en présence de bis(cyclohexanone) oxalyldihydrazone (BCO) comme ligand.

La mise en réaction du dérivé bromé **94** avec la benzylamine en présence de CuI/BCO et de Cs_2CO_3 dans le DMF à 153°C pendant 2 heures n'a pas permis d'isoler le produit de couplage **95** attendu. (Schéma 116)

¹⁰⁸ Foister, S.; Marques, M. A.; Doss, R. M.; Dervan, P. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4333.

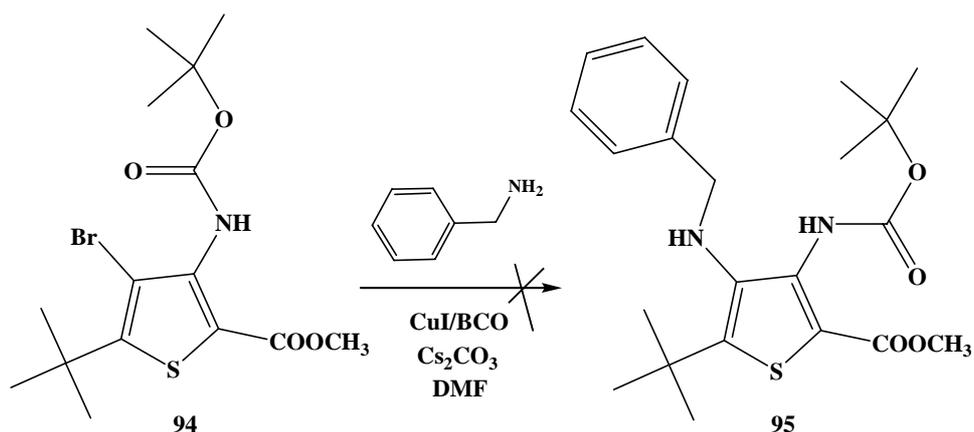


Schéma 116

Une autre réaction de couplage, cette fois catalysée au palladium, a été tentée sur le dérivé bromé **94** pour obtenir le composé **95**.

Des conditions décrites au Laboratoire¹⁰⁹ ont été testées, à savoir l'utilisation de 10 mol% de Pd(OAc)₂, 10 mol% de Xantphos en présence de 1,2 équivalents de benzylamine et 1,4 équivalents de Cs₂CO₃ dans le toluène. (Schéma 117)

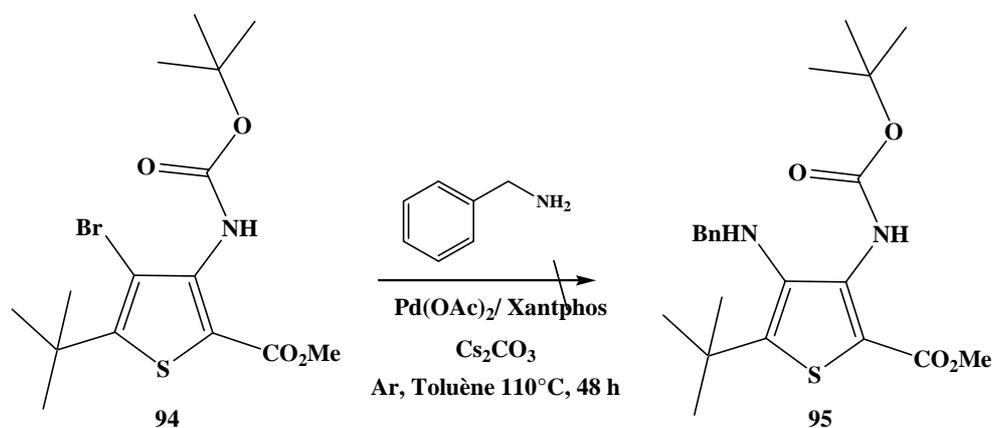


Schéma 117

Le produit de couplage **95** n'a pas été isolé et nous observons une dégradation des produits de départ.

¹⁰⁹ Beguin, A. ; Hesse, S.; Queiroz, M-J. R. P. ; Kirsch, G. *Synthesis* **2006**, 2794.

L'échec de nos réactions de couplage sur le composé **94** pourrait s'expliquer par d'une part l'encombrement généré par les deux groupements *tert*-butyle présents dans la molécule et d'autre part par la présence d'un groupement donneur en ortho du brome.

Dans la suite de ce chapitre nous allons tenter de mettre à profit une voie de synthèse de thiophène 3,4 disubstitué en utilisant le couplage de McMurry.

V- Essai de synthèse utilisant le couplage de McMurry

V-1 Introduction

Entre 1973 et 1974 les groupes de Mukaiyama¹¹⁰, de Tyrlik¹¹¹ et de McMurry¹¹² ont découvert que les cétones et les aldéhydes pouvaient subir des réactions de couplage intermoléculaires ou intramoléculaires pour donner des oléfines par traitement avec TiCl₄/Zn pour l'équipe de Mukaiyama, avec TiCl₃/Mg pour l'équipe de Tyrlik ou avec TiCl₃/LiAlH₄ pour McMurry. (Schéma 118)

Dans ces réactions l'espèce active générée est appelée titane à bas degré d'oxydation (low valent titanium)

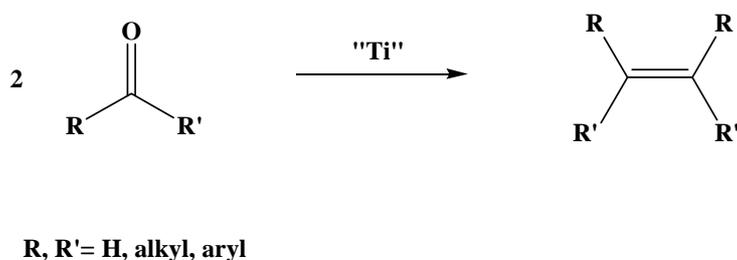


Schéma 118

Le mécanisme de cette réaction est donné dans la figure 11 qui suit :

¹¹⁰ Mukaiyama, T. ; Sato, T. ; Hanna, *J. Chem. Lett.* **1973**, 1041.

¹¹¹ Tyrlik, S. ; Wolochowicz, I. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2147.

¹¹² McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4708.

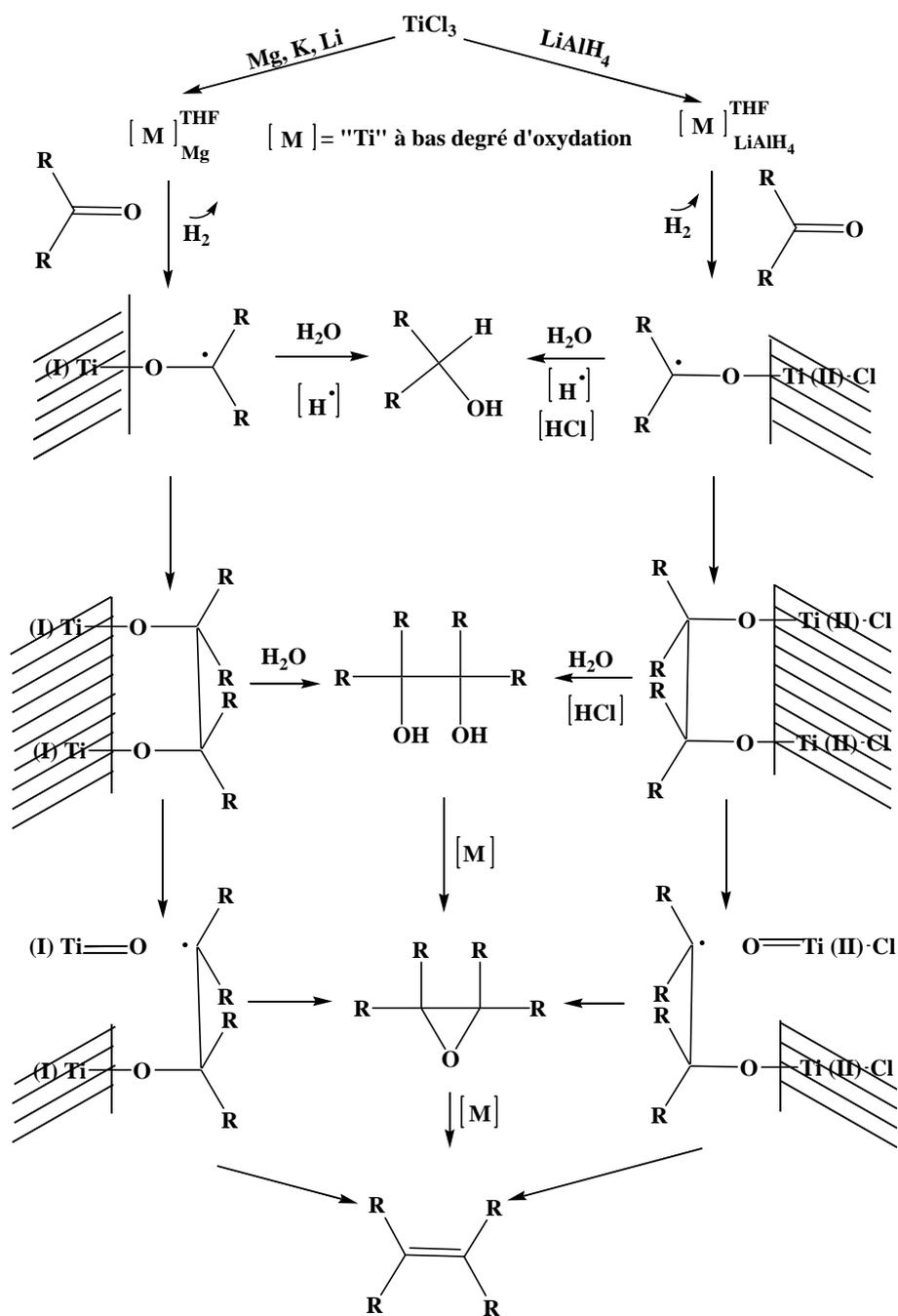


Figure 11 : Mécanisme du couplage de McMurry

Dans ce mécanisme proposé par Geise¹¹³, le solvant permet de solvater les particules de titane. Dans la première étape le carbonyle interagit avec le titane à bas degré d'oxydation ($[\text{M}]$) accompagné d'un transfert d'électron du titane vers le carbonyle et d'une libération d'hydrogène pour donner un anion radical. Ensuite ce dernier peut soit se dimériser en

¹¹³ Dams, R.; Malinowski, M.; Westdorp, I.; Geise, H. Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 248.

pinacolate de titane soit se transformer en alcool par adsorption d'hydrogène produit par LiAlH_4 ou THF lorsque le Mg ou le K sont utilisés comme réducteurs. Lorsque le [M] est chauffé au reflux avant d'ajouter le carbonyle la transformation en alcool diminue.

Par la suite le titane, qui est très oxophile, retire successivement deux atomes d'oxygène du pinacolate pour générer une oléfine.

Il a été démontré que le produit obtenu est indépendant du système réducteur utilisé.

Par la suite le couplage fût étendu à d'autres fonctions. Comme exemple nous citerons des couplages réalisés entre un carbonyle et un ester¹¹⁴ et entre un carbonyle et un amide. (Schéma 119)¹¹⁵

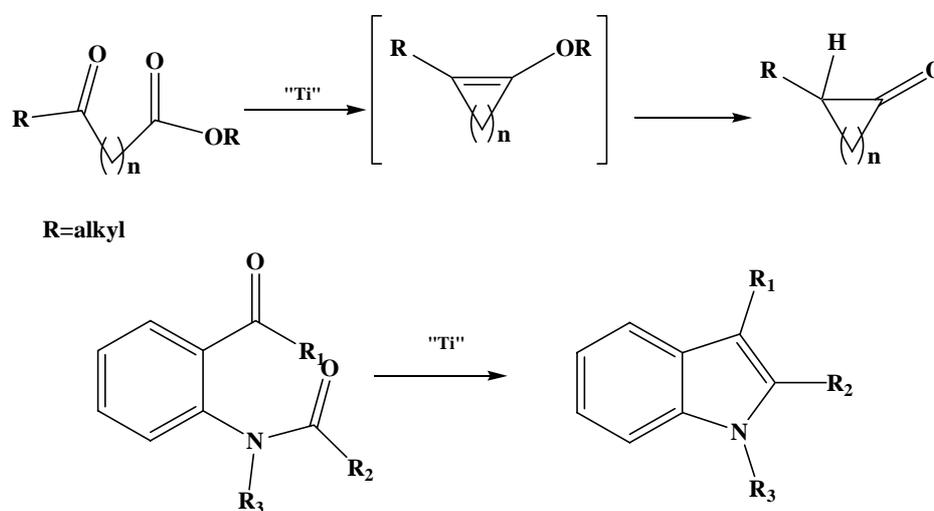


Schéma 119

L'utilisation du titane de bas degré d'oxydation fût par la suite appliquée à la synthèse du thiophène. L'équipe de Nakayama^{116, 117, 118} propose la synthèse de thiophènes polysubstitués au départ de dérivés du 3-thia-1,5-pentandione avec du TiCl_4/Zn , le diol qui en résulte est déshydraté au moyen de l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) pour donner le thiophène désiré. (Schéma 120)

¹¹⁴ McMurry, J. E. ; Miller, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1660.

¹¹⁵ Fürstner, A. ; Hupperts, A. ; Ptock, A. ; Janssen, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215.

¹¹⁶ Nakayama, J. ; Machida, H. ; Saito, R. ; Hoshino, M. *Tetrahedron. Lett.* **1985**, *26*, 1983.

¹¹⁷ Nakayama, J. ; Hasemi, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5654.

¹¹⁸ Nakayama, J.; Hasemi, R.; Yoshimura, K. ; Sugihara, Y. ; Yamaoka, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4912.

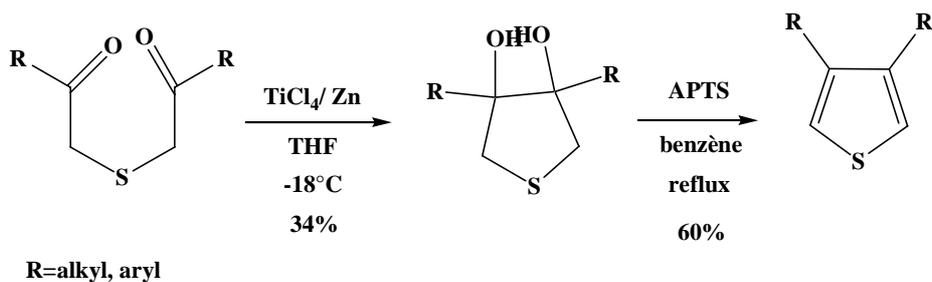


Schéma 120

Nous allons tenter de synthétiser le 3,4-diaminothiophène par couplage de McMurry à partir d'un composé présentant deux fonctions amides.

V-2 Synthèse de dérivé 3,4-diaminothiophène par couplage de McMurry

Comme le montre le schéma rétrosynthétique au début de ce chapitre, l'acide thiodiglycolique est utilisé comme matière première pour essayer d'accéder au N,N'-dibenzyl-3,4-diaminothiophène **76** par couplage de McMurry.

V-2-1 Synthèse du diamide **96**

Le composé **96** est synthétisé de manière classique en faisant réagir le chlorure d'acide de l'acide thiodiglycolique et la dibenzylamine en présence de Et₃N dans le CH₂Cl₂ à température ambiante. (Schéma 121)

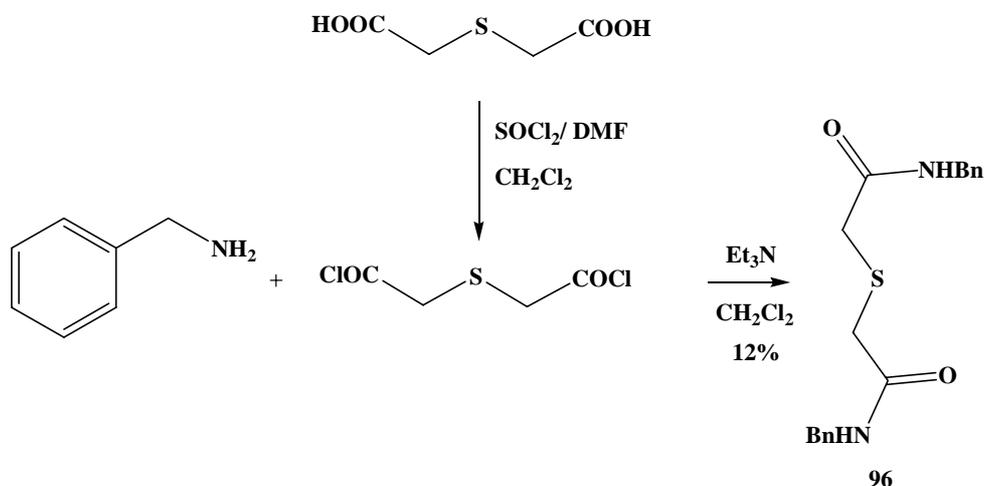


Schéma 121

Après une double recristallisation dans l'éthanol le diamide est obtenu avec un rendement de 12%. Le produit pur ainsi obtenu est ensuite engagé dans un couplage de McMurry dans différentes conditions pour tenter d'accéder au diaminothiophène **76**.

V-2-2 Couplage de McMurry

Le produit **96** précédemment obtenu a été soumis à différents acides de Lewis en présence de différents réducteurs pour tenter de faire un couplage. (Schéma 122)

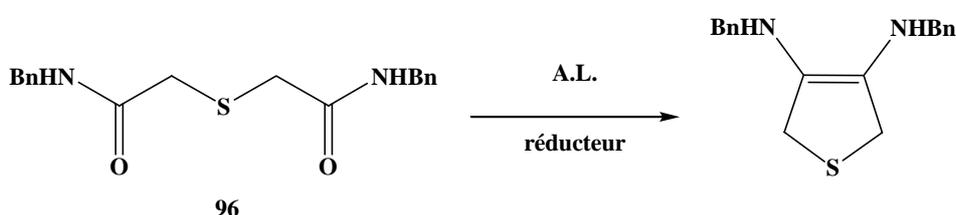


Schéma 122

α- Catalyse au titane

Les premiers essais ont été réalisés avec comme espèce catalytique le titane^{115, 119, 120}, les conditions sont résumées dans le Tableau 6 qui suit :

Essai	Acide de Lewis (éq.)	Réducteur (éq.)	Solvant	Remarques
1	TiCl ₄ (3)	Zn (6)	THF	Reflux 2h
2	TiCl ₄ (3)	Zn (6)	DMF	Température ambiante 12h, reflux 2h pas de réaction
3	Cp ₂ TiCl ₂ (2)	Zn (5)	DME	Reflux 8h, pas de réaction

Tableau 6

¹¹⁹ Nakayama, J. ; Hasemi, R. ; Yoshimura, K. ; Sugihara, Y.; Yamaoka, S. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4912.

¹²⁰ Schedler, D. J. ; Li, J. ; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4115.

Pour l'essai 1 le TiCl_4 est utilisé avec comme réducteur le Zn dans le THF. Après 2 heures de reflux seul le produit de départ est isolé.

Dans l'essai 2, le THF est remplacé par le DMF, pour une meilleure solubilité mais là aussi après 2 heures de reflux seul le produit de départ est isolé.

L'essai 3 est réalisé avec le CpTiCl_2 comme espèce catalytique en présence de Zn dans le DME. Ce changement de catalyseur et de solvant n'a pas permis d'isoler le produit désiré après un chauffage de 8 heures.

b-Catalyse au samarium

Après les échecs observés avec le couplage catalysé au titane, nous nous sommes tournés vers ceux catalysés au samarium^{121, 122, 123}. Dans les différents essais réalisés (Tableau 7), le diiodure de samarium est utilisé comme catalyseur et le Mg comme réducteur.

Essai	Acide de Lewis (éq.)	Réducteur	Solvant	Additif	Remarques
1	SmI_2 (1,1)	Mg (4)	THF	-	Reflux 2h
2	SmI_2 (1,1)	Mg (5)	THF/Toluène	HMPA	Reflux 2h pas de réaction
3	SmI_2 (2,2)	Mg (5)	THF/Toluène	HMPA/ Br_2	Sous Ar, reflux 18h, pas de réaction
4	SmI_2 (1,1)		<i>t</i> BuOH	-	Température ambiante 18h, reflux 1h pas de réaction
5	SmI_2 (2,2)		THF	LiCl (12)	Sous Ar, température ambiante 2h, pas de réaction

Tableau 7

¹²¹ Ogawa, A. ; Takami, N. ; Sekiguchi, M. ; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8729.

¹²² Kawaji, T. ; Hayashi, K. ; Hashimoto, I. ; Matsumoto, T.; Thiemann, T.; Mataka, S. *Tetrahedron lett.* **2005**, *46*, 5277.

¹²³ Fuchs, J. R. ; Mitchell, M. L. ; Shabangi, M.; Flowers, R. A. *Tetrahedron lett.* **1997**, *38*, 8157.

Dans l'**essai 1** la réaction est menée dans le THF au reflux pendant 2 heures, aucune réaction n'est observée.

L'**essai 2** est effectué dans un mélange THF/toluène en présence de HMPA. Après un chauffage de 2 heures seul le produit de départ est isolé.

L'**essai 3** engage les mêmes réactifs que l'**essai 2**, la réaction est effectuée sous argon de plus quelques gouttes de Br₂ sont ajoutés pour activer le Mg. Après 18 heures de chauffage aucune réaction n'est observée.

Dans l'**essai 4** seul SmI₂ et le diamide **96** sont mis en réaction dans du *t*BuOH. Au départ le milieu réactionnel prend une teinte bleue qui vire au jaune au fur et à mesure du chauffage. Le suivi de la réaction par CCM après 1 heure ne montre aucune formation de produit. La poursuite de la réaction pendant un temps plus long ne montre aucun changement. Le produit de départ est récupéré inchangé.

L'**essai 5** est aussi réalisé sans réducteur mais en présence de LiCl sous argon dans le THF. Le milieu réactionnel passe du bleu-rouge au vert-bleu. Le suivi par CCM après 2 heures à température ambiante ne montre la formation d'aucun produit.

c- Catalyse au zirconium

N'ayant pas obtenu de résultat avec le titane et le samarium nous avons voulu tenter des essais avec le zirconium (Tableau 8) pour obtenir le produit de couplage désiré.

Essai	Acide de Lewis(éq.)	Réducteur (éq.)	Solvant	Remarques
1	ZrCl ₄ (2)	Zn (4)	DMF	150°C pendant 4h, pas de réaction
2	ZrCl ₄ (3)	Zn (6)	DMF	150°C pendant 4h
3	ZrOCl ₂ .8H ₂ O (2)	Zn (4)	DMF	150°C pendant 6h

Tableau 8

Dans l'essai 1 ZrCl₄ est utilisé comme catalyseur avec du Zn comme réducteur. La réaction est menée à 150°C dans le DMF sous argon. Après 4 heures d'agitation aucune réaction ne s'est produite.

Une augmentation du nombre d'équivalents dans l'essai 2 par rapport à l'essai 1 ne permet pas d'isoler le produit désiré.

L'essai 3 est effectué avec le ZrClO₃.8H₂O en présence de Zn dans le DMF. Au fur et à mesure du chauffage la solution trouble de départ devient limpide accompagné d'un dégagement gazeux. Après 6 heures à 150°C, le suivi par CCM ne montre la formation d'aucun produit nouveau.

Les différents essais de couplage de McMurry n'ont pas permis d'isoler le composé **76**. Il faut noter que dans la littérature aucun couplage de ce type n'a été fait sur un diamide, on pourrait croire que c'est la réactivité des amides qui poserait problème dans ce cas. Actuellement nous tentons de synthétiser le dérivé diimine qui serait probablement plus réactif.

VI- Conclusion

Dans ce chapitre nous avons synthétisé :

- le 3-amino-2-thiophénecarboxylate de méthyle **82a** avec un rendement de 68% par la méthode de Huddleston.
- le 3,4-diamino-2-thiophénecarboxylate de méthyle **87** avec un rendement de 42%.

- le 3-amino-5-*tert*-butyl-2-carbométhoxythiophène **82b** avec un rendement de 95% par une méthode décrite au Laboratoire.

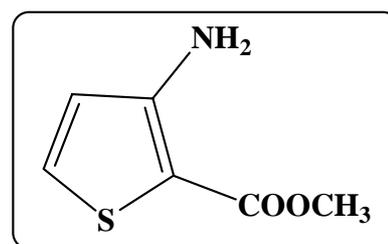
Les essais de couplage catalysé au cuivre et au palladium pour introduire une deuxième fonction amine à partir du composé **94** n'ont pas donné le produit attendu.

Le dibenzylthiodiglycolique diamide **96** obtenu au départ de l'acide thiodiglycolique a été engagé dans des réactions de couplage de McMurry avec différents acides de Lewis et différents réducteurs sans succès.

Partie expérimentale

- 3-Amino-2-thiophènecarboxylate de méthyle 82a:

Dans un ballon, contenant une solution de méthylate de sodium (32,55 g (2,26 éq) de Na; 300 mL de MeOH), 55,99 mL (1 éq. ; 0,626 mol) de thioglycolate de méthyle sont ajoutés, puis la solution est refroidie à 0°C, et sous argon 50 mL (0,626 mol) de 2-chloroacrylonitrile sont ajoutés goutte à goutte ($T < 30^{\circ}\text{C}$). Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 15 minutes puis à température ambiante pendant une heure. Le MeOH est évaporé puis le résidu est repris dans de l'eau puis extrait avec 3x150 mL Et₂O. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous vide.



Aspect : solide brun

PF_{ob} : 61-65°C ; **PF_{lit} :** 63-64°C

Rendement : 68%

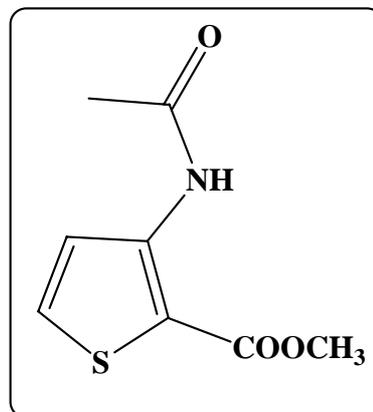
RMN ¹H (CDCl₃) : δ 7,27 (d, J= 5,5 Hz, 1H) ; 6,55 (d, J= 5,3 HZ, 5,47 (sl, 2H) ; 3,83 (s, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 164,6 ; 153,9 ; 131,3 ; 119,6 ; 100,3 ; 50,8

- 3-(acétylamino)-2-thiophènecarboxylate de méthyle 84 :

Dans un ballon contenant 20 g (0,139 mol) de composé **82a** dans 300 mL de dichlorométhane, 14,91 mL (1,5 éq.; 0,209 mol) de chlorure d'acétyle et 29,08 mL (1,5 éq. ; 0,209 mol) de triéthylamine sont rajoutés. Le tout est agité pendant 18 heures à température ambiante avant d'ajouter de l'eau. La phase organique est séparée, et la phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane ; les phases organiques sont réunies puis lavées avec une

solution de HCl 0,5N puis avec de l'eau, ensuite elles sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide.



Aspect : solide brun

PF_{ob} : 187-188°C

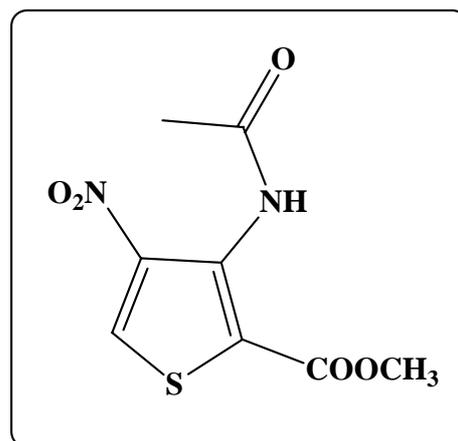
Rendement : 91%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 10,15 (sl, 1H) ; 8,12 (d, *J*= 5,5, 1H) ; 7,46 (d, *J*= 5,5, 1H) ; 3,89 (s, 3H) ; 2,23 (s, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 167,68 ; 164,82 ; 144,86 ; 131,64 ; 122,32 ; 109,86 ; 51,92 ; 24,49

- 3-(acétylamino)-4(5)-nitro-2-thiophèncarboxylate de méthyle 85a et 85b :

Dans un ballon, muni d'une agitation mécanique, contenant 10 mL de H₂SO₄ 95% et 1 mL de HNO₃ 100% refroidi à -35°C, 1 g (5,4 mmol) de dérivé thiophénique sont ajoutés par petites portions. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant une heure, puis versé dans un mélange eau/glace le solide formé est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau puis séché. Le solide brun obtenu est recristallisé dans du toluène pour donner le dérivé 4-nitro **85b** :



Aspect : solide jaune

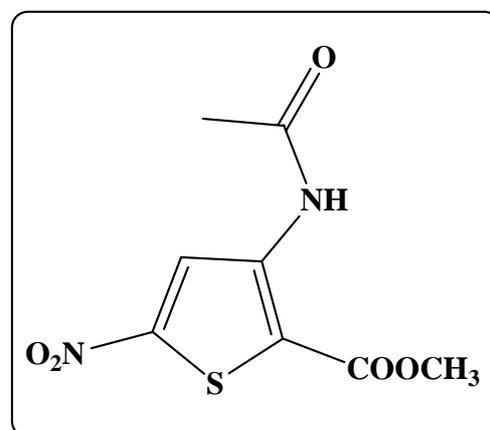
PF_{ob} : 171-173°C (toluène); **PF_{lit} :** 176-180°C

Rendement : 13%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 9,16 (sl, 1H) ; 8,27 (s, 1H) ; 3,95 (s, 3H); 2,25 (s, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 168,01 ; 162,09 ; 142,74 ; 134,51 ; 130,46 ; 117,44 ; 52,72 ; 23,70

Le filtrat obtenu après filtration de la recristallisation et concentré sous vide pour donner le dérivé 5-nitro **85a** :



Aspect : solide jaune

PF_{ob} : 120-123°C (toluène); **PF_{lit} :** 119-120°C

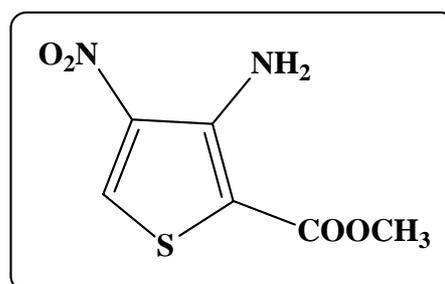
Rendement : 9%

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 10,03 (sl, 1H); 8,88 (s, 1H); 3,95 (s,3H); 2,25 (s,3H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 167,77; 163,73; 153,89; 142,17; 122,43; 113,63; 52,88; 24,37

- 3-amino-4-nitro-2-thiophénecarboxylate de méthyle **86** :

Dans un ballon 1,3 g (5,3 mmol) de **85b** sont dissout dans 15 mL de EtOH puis 2,5 mL de HCl concentré sont ajoutés. Le mélange est chauffé au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement le solide formé est filtré lavé plusieurs fois à l'eau puis séché.



Aspect : solide orange

PF_{ob} : 119-120°C; **PF_{lit}** : 160-165°C

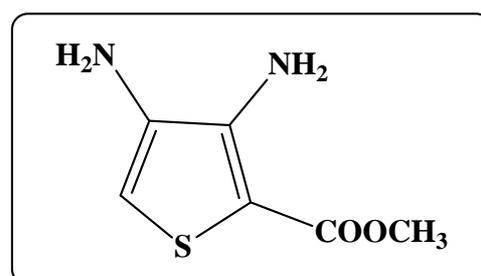
Rendement : 81%

RMN ¹H: δ 8,40(s, 1H) ; 6,96 (sl ; 2H) ; 3,88 (s, 3H)

RMN ¹³C : δ 163,64 ; 147,14 ; 133,48 ; 123,30 ; 96,40 ; 51,74

- 3,4-diamino-2-thiophèncarboxylate de méthyle **87** :

Dans un ballon contenant 0,221 g (1,09 mmol) de composé **86** en solution dans 5 mL d'acide acétique, 0,335 g (2,6 éq. ; 2,8 mmol) d'étain pulvérisé sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement le milieu réactionnel est versé dans 50 mL d'eau, puis filtré sur büchner et ensuite extrait avec 3x10 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, lavées 3 fois avec une solution de NaHCO₃ 1N, puis séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous vide.



Aspect : huile brune

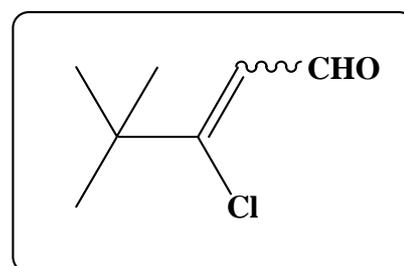
Rendement : 42%

RMN ¹H : δ 6,40 (s, 1H) ; 5,26 (sl, 4H) ; 3,83 (s, 3H)

RMN ¹³C : δ 168,84 ; 164,63 ; 126,17 ; 118,71 ; 90,36 ; 51,40

- 3-Chloro-4,4-diméthyl-2-pentèneal 88 :

34,43 mL (1,5 éq. ; 0,375 mol) de POCl₃ sont ajoutés goutte à goutte à 29,15 mL (1,5 éq. ; 0,375 mol) de DMF refroidit à 0°C. Le milieu réactionnel est agité jusqu'à sa prise en masse. 17,93 mL (0,25 mol) de 3,3-diméthylbutan-2-one en solution dans 100 mL de DMF sont ajoutés goutte à goutte. En fin d'ajout le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 5 heures, puis décomposé dans de l'eau glacée. La phase aqueuse est amenée à pH 4 avec de l'acétate de sodium puis extraite trois fois à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de HCl aq. 1%, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé est présent sous un seul isomère non assigné.



Aspect : huile orange

Rendement : 79%

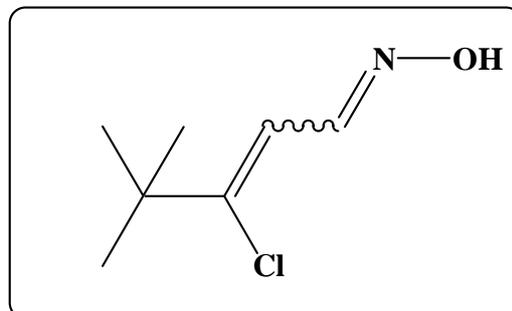
RMN ¹H (CDCl₃) : δ 10,03 (d, J= 6,6 Hz, 1H) ; 6,11 (d, J= 6,7 Hz, 1H) ; 1,23 (s, 9H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ 191,0; 164,5; 116,7; 39,5; 27,6

- 3-Chloro-4,4-diméthyl-2-pentèneal oxime 89:

10,91 g (1,1 éq. ; 0,157 mol) de NH₂OH.HCl et 21,36 g (1,1 éq. ; 0,157 mol) de CH₃COONa.3H₂O sont ajoutés à une solution éthanolique de 20,91 g (0,142 mol) de 3-chloro-4,4-diméthylpent-2-énaal **88**. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures avant d'être concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange eau/glacé puis extrait plusieurs fois avec de l'éther. Les phases organiques sont réunies,

séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le composé est présent sous un seul isomère non assigné.



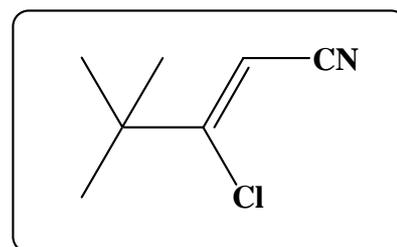
Aspect : huile orange

Rendement : 86%

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,15 (d, $J=9,5$ Hz, 1H) ; 6,23 (d, $J=9,2$, 1H) ; 1,21 (s, 9H)

- 3-Chloro-4,4-diméthyl-2-pentènenitrile **90** :

19,93 g (0,123 mol) d'oxime **89** sont chauffés dans 10 éq. d'anhydride acétique pendant 18 heures. En fin de réaction le milieu réactionnel est versé dans de l'eau puis basifié avec NaHCO_3 avant d'être extrait plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de Mg, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner



Aspect : huile brune

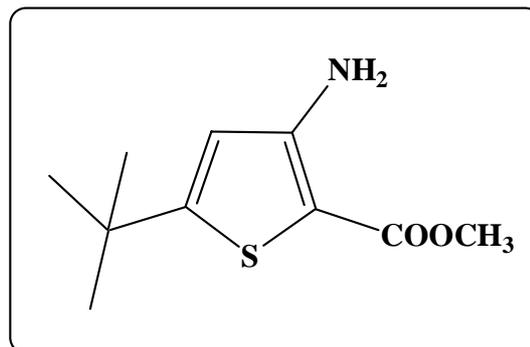
Rendement : 68%

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,56 (s, 1H) ; 1,23 (s, 9H)

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

- 3-Amino-5-tert-butyl-2-carbométhoxythiophène 82b :

A une solution de 11,52 g (0,08 mol) de β -chloroacrylonitrile **90** dans un mélange de 22 ml de THF et 125 ml de MeOH est ajouté (1 éq. ; 0,08 mol) de thioglycolate de méthyle et (1 éq. ; 0,08 mol) de K_2CO_3 . Les réactifs sont chauffés au reflux pendant 18 heures avant que le milieu réactionnel ne soit filtré sur célite et concentré à sec sous pression réduite.



Aspect : solide orange

PF_{ob} : 75-77°C

Rendement : 95%

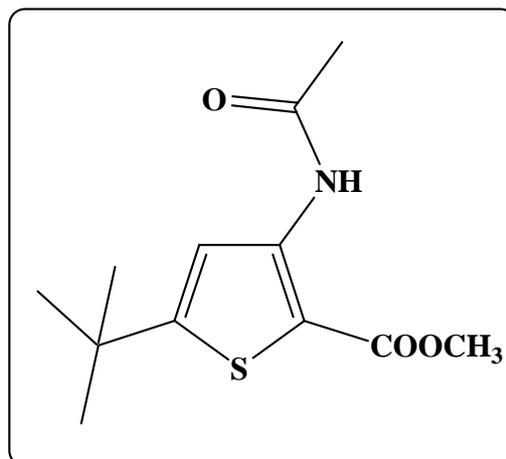
RMN ¹H (CDCl₃) : δ 6,33 (s, 1H); 5,36 (sl, 2H); 3,80 (s, 3H); 1,34 (s, 9H)

RMN ¹³C(CDCl₃) : δ 164,00; 155,01; 146,10; 115,55; 94,68; 50,60; 34,67; 31,28

GC/MS : m/z 213

- 3-(Acétylamino)-5-tert-butyl-2-thiophénecarboxylate de méthyle 91:

Dans un ballon contenant 2 g (9,38 mmol) de dérivé 3-aminothiophène **82b** dissout dans 15 mL de CH_2Cl_2 sont ajouté 3,9 mL (3 éq. ; 0,028 mol) de Et_3N et 2 mL (3 éq. ; 0,028 mol) de CH_3COCl . Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures, puis versé dans 50 mL d'eau. La phase organique est séparée et la phase aqueuse extraite 2x15 mL CH_2Cl_2 ; Les phases organiques sont réunies, lavées plusieurs fois à l'eau, séchées sur sulfate de Mg, filtrées puis concentrées sous pression réduite.



Aspect : huile brune

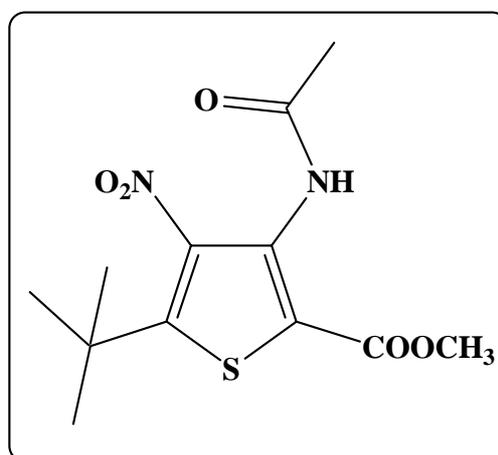
Rendement : 56%

RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,16 (sl, 1H); 7,91 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 1,39 (s, 9H)

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 167,67; 164,98; 152,07; 144,79; 117,57; 106,73; 51,76; 35,32; 31,74 (3C); 24,58

- 3-(Acétylamino)-5-*tert*-butyl-4-nitro-2-thiophèncarboxylate de méthyle 92:

Dans un ballon, muni d'une agitation mécanique, 13,2 ml (37,37 éq. ; 0,24 mol) de H₂SO₄ 95% et 1,37 mL (5 éq. ; 0,033 mol) de HNO₃ 100% sont mélangés à -10°C puis 1,691 g (6,62 mmol) de dérivé thiophénique **91** sont ajoutés par petites portions. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à 0°C puis versé dans un mélange eau/glace. La phase aqueuse est extraite avec 3x100 mL d'Et₂O. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées sous vide.



Aspect : huile visqueuse orange

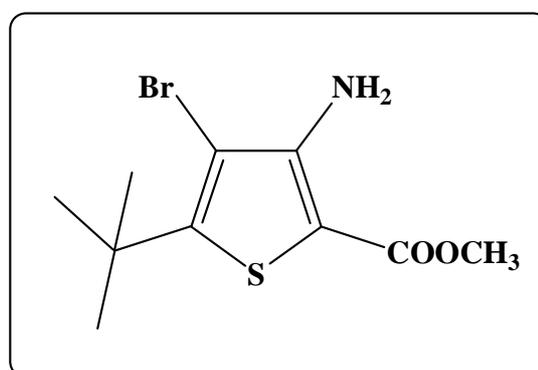
Rendement : 42%

RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,27 (sl, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 1,37 (s, 3H)

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 162,47 ; 156,05 ; 142,13 ; 136,57 ; 122,43 ; 102,69 ; 52,91 ; 36,21 ; 29,88 ; 23,49

- 3-Amino-4-bromo-5-*tert*-butyl-2-carbométhoxythiophène 93 :

Dans un ballon contenant 5 g (0,023 mol) de dérivé 3-aminothiophène **82b** dissout dans 50 mL de AcOH sont ajoutés 1,92 g (1 éq. ; 0,023 mol) de AcONa sont ajoutés. Après dissolution totale, 1,2 mL (1 éq. ; 0,023 mol) de Br_2 sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 16 heures à température ambiante. L'acide acétique est évaporé au maximum et le résidu obtenu est neutralisé avec une solution aqueuse de NaHCO_3 saturée. La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite avec 3x30 mL de CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées avec une solution de NaHCO_3 , ensuite avec une solution de thiosulfate de sodium puis avec une solution de NaCl saturée avant d'être séchées sur sulfate de Mg, filtrées et concentrées sous vide.



Aspect : huile brune

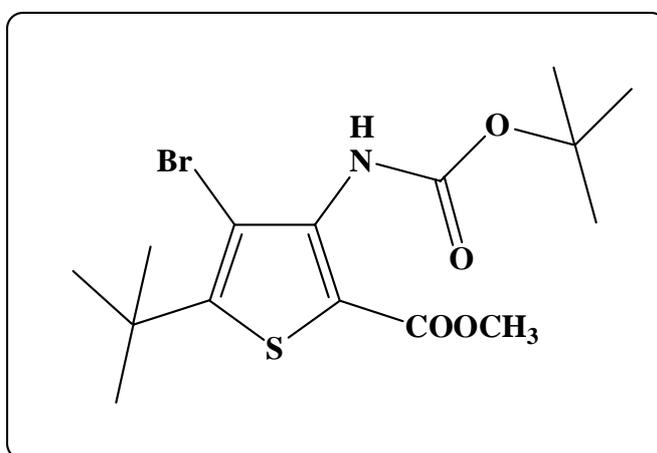
Rendement : 43%

RMN ^1H (CDCl_3): δ 5,65 (ls, 2H) ; 3,82 (s, 3H) ; 1,45 (s, 9H)

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 164,20 ; 154,49 ; 125,55 ; 122,50 ; 98,48 ; 51,32 ; 35,57 ; 29,08 (3C)

- 4-Bromo-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-*tert*-butyl-2-carbométhoxythiophène 94 :

Dans un ballon contenant 2,88 g (9,86 mmol) du dérivé 3-aminothiophène **93** dans 10 mL d'acétone, 3,05 mL (2,2 éq. ; 0,02 mol) de Et₃N, 4,73 g (2,2 éq. ; 0,02 mol) de (Boc)₂O, 1,2 g (1 éq. ; 9,86 mmol) de DMAP sont ajoutés successivement. Le mélange est agité vigoureusement pendant 24 heures à température ambiante. Ensuite l'acétone est évaporé, le résidu est repris dans 20 mL d'eau puis basifié avec NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite avec 3x15 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de NaHCO₃, séchées sur sulfate de Mg, filtrées puis concentrées sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/cyclohexane)



Aspect : solide jaune

PF_{ob} : 107-109°C

Rendement : 17%

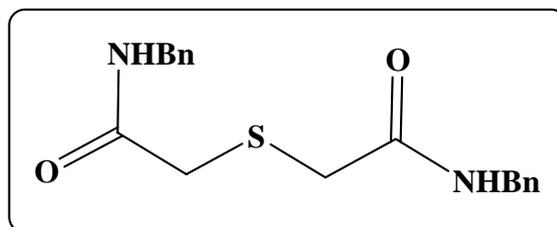
RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,84 (s, 3H); 1,47 (s, 9H); 3,39 (s, 9H)

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 161,79; 155,83; 152,89; 149,74; 109,50; 82,74; 81,14; 52,26; 35,86; 29,22 (3C); 28,14 (3C)

- Dibenzylthiodiglycolique diamide 96 :

16,05 mL (2,2 éq ; 0,22 mol) de chlorure de thionyle sont ajoutés goutte à goutte à 15,01 g (0,1 mol) d'acide thiodiglycolique dans 20 mL de dichlorométhane. Le tout est chauffé au reflux pendant 3 heures puis évaporé. Le chlorure d'acide de l'acide thiodiglycolique fraîchement préparé est ajouté goutte à goutte dans un ballon contenant 24,05 mL (2,2 éq. ;

0,22 mol) de benzylamine et 30,49 mL (2,2 éq. ; 0,22 mol) de triéthylamine dans 100 mL de dichlorométhane refroidit à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. En fin de réaction, le solide formé est filtré sur fritté puis le filtrat est lavé plusieurs fois à l'eau, puis séché sur sulfate de magnésium, filtré puis concentré sous vide.



Aspect : solide beige

PF ob : 138-143°C (EtOH)

Rendement : 12%

RMN ¹H (CDCl₃/ DMSO d₆): δ 7,94 (sl, 2H); 6,99 (m, 10H); 4,08 (d, 4H); 3,02 (s, 4H)

RMN ¹³C (DMSO d₆) : δ 168,66 ; 139,13 ; 128,24 ; 127,16 ; 126,77 ; 42,26 ; 34,98

Conclusion et Perspectives

Au cours de ce travail nous avons cherché à synthétiser un analogue aromatique de la biotine. Pour se faire nous avons mis en œuvre différentes voies de synthèse.

Avec la première voie, basée sur la synthèse décrite par Cheney et Pienning, nous avons pu obtenir les deux intermédiaires clés à savoir : l'acide α -chloropimélique et l'acide 5(5-valérate)-3-méthoxycarbonyl-4-aminothiophène, nous avons rencontré des difficultés lors de la synthèse du troisième intermédiaire.

Par la suite, trois stratégies de synthèse ont été développées :

- la première engage l'hydantoïne comme matière première. Des intermédiaires nouveaux ont été obtenus, mais les tentatives de cyclisation par la méthode Fiesselmann sur le (1,3-dibenzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylidènediméthylsulfanyl)-acétate d'éthyle **42** ou par la méthode de Hauptmann sur le $\{[(1,3\text{-dibenzyl-2,5-dioxo-4-imidazolidinylidène)méthyl]sulfanyl\}$ acétate d'éthyle **45** n'ont pas abouti. Dans le cas de la synthèse de thiophènes en appliquant la méthode de Paal-Knorr nous avons obtenu que le premier intermédiaire 1,3-dibenzyl-5-(méthoxyméthylène)-2,4-imidazolidinedione **49**.
- la deuxième engage le thiophène comme matière première. Le 3,4-diaminothiophène **59** a été obtenu par la méthode de Paulmier. Le bromo-2-di-tert-butyl-3,4-carbamate thiophène **74** et le pent-4-énoate d'éthyle **73** ont été obtenus mais le premier essai de couplage de Suzuki les utilisant n'a pas conduit au produit attendu. Les différents essais de couplage de Ullmann et de Goldberg au départ du 3,4-dibromothiophène **60** synthétisé n'ont pas quant à eux été concluants.
- la troisième se fait par synthèse successive des deux noyaux constituant l'analogue aromatique de la biotine ; à savoir le thiophène et l'imidazolone. Le 3-amino-2-carbométhoxythiophène **82a** a été obtenu à partir du chloroacrylonitrile par la méthode de Huddleston et le 3-amino-5-tert-butyl-2-carbométhoxythiophène

82b a lui été obtenu à partir de la pinacolone par une méthode décrite au Laboratoire. Le premier a été ensuite nitré puis réduit pour constituer un intermédiaire clé dans la synthèse de la tétradéhydrobiotine. Le second, où le groupement *tert*-butyle joue le rôle de groupement protecteur, après avoir été nitré, a été engagé dans une réaction de transfert du groupement *tert*butyle sur le biphényle qui n'a pas donné l'intermédiaire escompté. La bromation du composé en position 4 a été réalisée pour donner le 4-bromo-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-*tert*-butyl-2-carbométhoxythiophène **94**, mais les conditions de couplage catalysées au cuivre ou au palladium nécessite encore des essais de mise au point. Il en est de même pour les conditions de couplage de McMurry appliquées au dérivé diamide **96** obtenu.

Ces travaux nous ont permis d'obtenir à partir du dérivé chloroformylé **51** de l'hydantoïne de nouveaux thièno[2,3-*d*]imidazolones **52a-e** ainsi que de nouveaux séléno[2,3-*d*]imidazolones **54a-d**, jamais décrits dans la littérature à ce jour.

Les différentes perspectives que nous pouvons dégagées à la suite de ce travail sont à court terme :

- la poursuite des essais de couplage de Ullmann et de Goldberg sur des dérivés du 3,4-dibromothiophène comportant au moins un groupement attracteur qui pourra être enlevé ou transformé pour la suite de la synthèse.
- la synthèse d'autres produits de départ azotés tels que des imines ou des nitrones qui nous l'espérons seront plus réactifs face au couplage de McMurry.

Le sulfolène a déjà été utilisé dans la synthèse de la biotine, il pourrait constituer une matière première dans la synthèse de la tétradéhydrobiotine.

Résumé

La biotine ou vitamine H est un coenzyme impliqué dans les processus de transfert de dioxyde de carbone sur diverses molécules naturelles. Sa très grande affinité avec l'avidine ou la streptavidine est couramment exploitée dans le cadre de différentes méthodes d'analyse biochimiques telles que la purification et la détection de protéines. Cependant cette affinité très élevée peut aussi constituer un inconvénient suivant l'utilisation recherchée car la rupture de l'interaction avidine-biotine-protéine d'intérêt implique des conditions de dénaturation drastiques peu compatibles avec l'obtention d'une protéine encore active. La préparation de nouveaux analogues de la biotine présentant une affinité modérée vis-à-vis de l'avidine et de la streptavidine pourrait permettre de faciliter la purification de protéine dans leur état natif. Dans cette optique et en collaboration avec l'équipe de biologistes de notre laboratoire, notre projet est de synthétiser un analogue de la biotine : la 2,3,4,5-tétradéhydrobiotine, puis d'évaluer l'interaction de ce composé avec l'avidine. Dans nos travaux nous avons isolé différents intermédiaires intéressants qui pourront être utilisés dans la synthèse de la tétradéhydrobiotine. Lors de cette étude nous avons également synthétisé de nouveaux thiéno[2,3-*d*]imidazolones substitués en position 5 au départ de l'hydantoïne.

Summary

Intracellular biotin is a coenzyme in carbon dioxide transport. Furthermore because of their high affinity, avidin-biotin or streptavidin-biotin coupling is often used in different biochemical analyses such as protein purification and detection. The high avidin/streptavidin-biotin affinity can also constitute a drawback since proteins require to be denaturated in order to be released, and therefore are often lacking activity. In order to identify pure and active proteins target using this methodology, our aim was to synthesize an analog of biotin: 2,3,4,5-tetradehydrobiotin. We have isolated different key intermediates for the synthesis of tetradehydrobiotin. During this study we also synthesize news thieno[2,3-*d*]imidazolones starting from hydantoin.

Références

- 1-duVignaud, V.; Hofmann, K.; Melville, D. B.; Rachele, J. R. *J. Biol. Chem.* **1941**, *140*, 763.
- 2-duVignaud, V.; Melville, D. B.; Fokkers, K.; Wolf, D. E.; Mozingo, R.; Keresztesy, J. C. Harris, S. A. *J. Biol. Chem.* **1942**, *146*, 475.
- 3-Melville, D. B.; Moyer, A. W. ; Hofmann, K. ; duVignaud, V. *J. Biol. Chem.* **1942**, *146*, 487.
- 4-Harris, J. A.; Wolf, D. E.; Mozingo, R.; Folkers, K. *Science* **1943**, *97*, 447.
- 5-Trotter, J.; Hamilton, Y. A.; *Biochemistry* **1966**, *5*, 713
- 6-Seki, M. *Medicinal Research Review* **2006**, *26*, 434.
- 7-Avidine-Biotine: A handbook, Pierce. www.piercenet.com
- 8-Qureshi, M.; Yeung, J.; Wu, S. –C.; Wong, S. –L. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 46422.
- 9-Sano, T.; Cantor, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 3180.
- 10-Hirsch, J. D.; Eslamizar, L.; Filanoski, B. J.; Malekzadeh, N.; Haugland, R. P.; Beechem, J. M.; Haugland, R. P. *Anal. Biochem.* **2002**, *308*, 343.
- 11-Oh, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3685.
- 12-Harris, S. A. ; Wolf, D. E. ; Mozingo, R. ; Anderson, R. C. ; Arth, G. E. ; Easton, N. R. ; Heyl, D. ; Wilson, A. N. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1756.
- 13-Harris, S. A. ; Easton, N. R. ; Heyl, D. ; Wilson, A. N. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1757.
- 14-Harris, S. A. ; Mozingo, R. ; Wilson, A. N. ; Arth, G. E. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1800.
- 15-Harris, S. A. ; Wolf, D. E. ; Mozingo, R. ; Arth, G. E. ; Anderson, R. C. ; Easton, N. R. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2096.
- 16-Wolf, D. E. ; Mozingo, R. ; Harris, S. A. ; Anderson, R. C. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2100.
- 17-Harris, S. A. ; Mozingo, R. ; Wolf, D. E. ; Wilson, A. N. ; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2102.
- 18-Poetsch, E. ; Casutt, M. *Chimia* **1987**, *41*, 148.
- 19-Moolenaar, M.J. ;Speckamp,W.N. ; Hiemstra,H. ; Poetsch,E. ;Casutt,M. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.***1995**, *34*, 2391.
- 20-Cheney, L. C. ; Piennig, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 729.
- 21-Cheney, L. C. ; Piennig, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 731.

- 22-Volkman, R. A. ; Davis, J. T. ; Meltz, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5946.
- 23-Schnider, O. ; Bourquin, J.-P. ; Grüssner, A. *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 510-517-528.
- 24-Gereck, M. ; Zimmerman, J.-P. ; Aschwanden, W. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 991.
- 25-Confalone, P. ; Pizzolato, G. ; Baggiolini, E. G. ; Lollar, D. ; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5936.
- 26-Confalone, P. ; Pizzolato, G. ; Uskokovic, M. R. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1005.
- 27-Confalone, P. ; Pizzolato, G. ; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1630.
- 28-Vasilevskis, J. ; Gualtieri, J. R. ; Hutchings, S. D. ; West, R. C. ; Scott, J. W. ; Parrish, D. R. ; Bizzarro, F. T. ; Field, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7424.
- 29-Confalone, P. ; Pizzolato, G. ; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1954.
- 30-Baggiolini, E. G. ; Lee, H. ; Pizzolato, G. ; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6460.
- 31-Lee, H. ; Baggiolini, E. G. ; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4887.
- 32-McGarrity, J. ; Tenud, L. ; Meul, T. *Chem. Abstr* **1988**, *109*, 128718b.
- 33-McGarrity, J. ; Tenud, L. *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 75168j.
- 34-McGarrity, J. ; Tenud, L. *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 75168j.
- 35-De Clercq, P. J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1755.
- 36-Nishimura, S. ; Imoto, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 432
- 37-Fabrichnyi, B. P. ; Skalavina, I. F. ; Gol'dfard, Y. L. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1965**, *162*, 120.
- 38-Rossy, P. ; Vogel, F. C. M. ; Hoffmann, W. ; Paust, J. ; Nürrenbach, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3493.
- 39-Duchinsky, R. ; Dolan, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 657
- 40-Taguchi, T. ; Sato, Y. ; Watanabe, K. ; Mukaiyama, T. *Chemistry Lett.* **1974**, 729.
- 41-Alcazar, V. ; Tapia, I. ; Moràn, J. R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1057.
- 42-Brugier, D. ; Outurquin, F. ; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10331.
- 43-Karrer, P. ; Keller, R. ; Usteri, E. *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 237.
- 44-Fiesselmann, H. *Angew. Chem.* **1960**, *16*, 573.
- 45-Hauptmann, Von S. ; Werner, E. –M. *J. Prakt. Chem.* **1972**, *314*, 499.
- 46-Ulgheri, F. ; Orrù, G. ; Crisma, M. ; Spanu, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1047.
- 47-Ainsworth, C. *Org. Synth. Coll. Vol. 4*, **1963**, 536. *Vol. 39*, **1959**, 27.
- 48-Woodward, R. B. ; Pachter, I. J. ; Scheinbaum, M. L. *Org. Synth. Coll. Vol. 6*, **1988**, 590. *Vol. 54*, **1974**, 37
- 49-Thèse Joseph, D., Université de Metz **1995**.

- 50-Newer Methods of Preparative organic Chemistry, Interscience Publishers, Inc., New York, **1948**, p 519.
- 51-Arndt, F.; Amstutz, E. D.; Myers, R. R.; *Organic Syntheses, Coll. Vol. II*, **1943**, 461. *Vol. 15*, **1935**, 48.
- 52-Newer Methods of Preparative organic Chemistry, Interscience Publishers, Inc., New York, **1948**, p 566.
- 53-Sekhar, B. C. ; Ramadas, S. R. ; Ramana, D. V. *Heterocycles* **2000**, *53*, 941 et références citées.
- 54-Lilienkampf, A.; Johansson, M. P.; Wähälä. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3387.
- 55-Baranov, S. N.; Kochkanyan, R. O.; Zaritovskii, A. N.; Belova, G. I.; Radkova, S. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1975**, *11*, 73.
- 56-Tan, X.; Chen, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4345.
- 57-Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis*, **2007**, 1027.
- 58-Gupta, R.; Pathak, D.; Jindal, D. P. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 659.
- 59-Boudet, N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3737.
- 60-Thèse G. Kirsch. Université de Metz **1985**.
- 61-Olah, G. A.; Keumi, T. *Synthesis* **1979**, 112.
- 62-Outurquin, F. ; Paulmier, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1983**, 5-6, II-153.
- 63-Mozingo, R. ; Harris, S. A. ; Wolf, D. E. ; Hoffhine, C. E. ; Easton, N. R. ; Folkers, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2092.
- 64-Kenning, D. D. ; Mitchell, K. A. ; Calhoun, T. R. ; Funfar, M. R. ; Sattler, D. J. ; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9073.
- 65-The Chemistry of Heterocyclic compounds, Hartough, Interscience Publishers, Inc., New York, **1952**, p 498
- 66-Brugier, D. ; Outurquin, F. ; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10331
- 67-Kende, A. S.; Fludzinski, P.; *Organic. Syntheses Coll. Vol. 7*, **1990**, 221. *Vol. 64*, **1986**, 104.
- 68-Soai, K.; Yokoyama,S.; Mochida, K. *Synthesis* **1987**, 647.
- 69-Kornblum, N. ; Powers, J. W. ; Anderson, G. J.; Larson, H. O.; Levand, O.; Wraver, W. *M. J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *59*, 6562.
- 70-Nace, H. R.; Monagle, J. J. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1792.
- 71-Brugier, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2985.
- 72-Netherton, M. R. ; Dai, C. ; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.
- 73-Iglesias, B. ; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3125.

- 74-Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, 805
- 75-Wehrli, P. A.; Chu, V. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3436.
- 76-Gronowitz, S.; Moses, P.; Hakansson, R. *Arkiv. Kemi.* **1960**, *16*, 267.
- 77-The chemistry of heterocyclic compounds, Thiophene and derivatives, Hartough, Interscience, Ney York, **1952**, p 173-218, 498-501
- 78-Consiglio, G. ; Dell'Erba, C. ; Noto, R. ; Novi, M. ; Spinelli, S. *J. Chem. Res. (S)*, **1982**, 260.
- 79-Hartwig, J. F. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis **2002**, *vol 1*, 1051.
- 80-Muci, A. R.; Buchwald, S. L. Cross-Coupling reaction, Spriger :Berlin, **2002**, *vol 219*, 131.
- 81-Watanabe, M. ; Yamamoto, T.; Nishiyama, M. *Chem. Comm.* **2000**, 133.
- 82-Ogawa, K ; Radke, K. R. ; Rothstein, S.D. ; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9067.
- 83-Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2389.
- 84-Kwong, F. Y. ; Buchwald, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793.
- 85-Lu, Z. ; Twieg, R.J. ; Huang, S.D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6289.
- 86-Lu, Z. ; Twieg, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 903.
- 87-Zhu, X. ; Ma, Y. ; Su, L. ; Song, H. ; Chen, G. ; Liang, D. ; Wan, Y. *Synthesis* **2006**, 3955.
- 88-Kelkar, A. A.; Patil, N. M.; Chaudhari, R. V., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7143.
- 89-Baluzano-Deus, A. ; Rodriguez-Dominguez, J. C. ; Fernandez-Villalobo, A. ; López-López, M. ; Kirsch, G. *Org. Prep. Proc. Int.* **2006**, *37*, 87.
- 90-Klapars, A. ; Antilla, J. C. ; Huang, X. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727.
- 91-Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.
- 92-Crawford, K. R. ; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7365.
- 93-Padwa, A.; Crawford, K. R.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2609.
- 94-Artamkina, G. A.; Sergeev, A. G.; Beletskaya, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4381.
- 95-Sergeev, A. G.; Artamkina, G. A.; Beletskaya, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4719.
- 96-Nandakumar, M. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1989.
- 97-Davis, T.; Blanchard, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 1816.
- 98-Houben-Weyl, Arene und Arine, band 5, Teil 26, Thieme, **1981**.
- 99-Huddleston, P. R.; Barker, J. M. *Synthetic Commun.* **1979**, *9*, 731.
- 100-Elliott, R. L. ; O'Hanlon, P. J. ; Rogers, N. H. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3295.

- 101-Sauter, G. ; Stulz, E.; Leumann, C. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 14.
- 102-Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis* **2002**, 1096.
- 103-Gewald, K ; Hain, U ; Schindler, E. E. *Ger. Pat.* 146,952 **1981** ; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 150416r
- 104-Aadil, M. ; Kirsch, G. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1993**, *82*, 91
- 105-Wang, Z. ; Neidlein, R. ; Krieger, C. *Synthesis* **2000**, 255
- 106-Mekheimer, R. A. ; Ahmed, E. K. ; El-Fahham, H.A. ; Kamel, L. H. *Synthesis* **2001**, 97
- 107-Smail, J. B.; Rewcastle, G. W.; Loo, J. A.; Greis, K. D.; Chan, H. O.; Keyner, E. L.; Lipka, E.; Showalter, H. H. D.; Vincent, P. W.; Elliott, W. L.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1380.
- 108-Foister, S.; Marques, M. A.; Doss, R. M. ; Dervan, P. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4333.
- 109-Begouin, A. ; Hesse, S.; Queiroz, M-J. R. P. ; Kirsch, G. *Synthesis* **2006**, 2794.
- 110-Mukaiyama, T. ; Sato, T. ; Hanna, J. *Chem. Lett.* **1973**, 1041.
- 111-Tyrlik, S. ; Wlochowicz, I. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2147.
- 112-McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708.
- 113-Dams, R.; Malinowski, M.; Westdorp, I.; Geise, H. Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 248.
- 114-McMurry, J. E. ; Miller, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1660.
- 115-Fürstner, A. ; Hupperts, A. ; Ptock, A. ; Janssen, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215.
- 116-Nakayama, J. ; Machida, H. ; Saito, R. ; Hoshino, M. *Tetrahedron. Lett.* **1985**, *26*, 1983.
- 117-Nakayama, J. ; Hasemi, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5654.
- 118-Nakayama, J.; Hasemi, R.; Yoshimura, K. ; Sugihara, Y. ; Yamaoka, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4912.
- 119-Nakayama, J. ; Hasemi, R. ; Yoshimura, K. ; Sugihara, Y.; Yamaoka, S. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4912.
- 120-Schedler, D. J. ; Li, J. ; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4115.
- 121-Ogawa, A. ; Takami, N. ; Sekiguchi, M. ; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8729.
- 122-Kawaji, T. ; Hayashi, K. ; Hashimoto, I. ; Matsumoto, T.; Thiemann, T.; Mataka, S. *Tetrahedron lett.* **2005**, *46*, 5277.
- 123-Fuchs, J. R. ; Mitchell, M. L. ; Shabangi, M.; Flowers, R. A. *Tetrahedron lett.* **1997**, *38*, 8157.

Synthesis of new substituted thieno[2,3-*d*]imidazolones from hydantoin

Lalla Aïcha Ba^a, Gilbert Kirsch*^a, Jérémie Castello^b

^a *Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biologie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, Université Paul Verlaine, 1 Bd Arago, 57078 METZ Technopole, France.* ^b *Laboratoire de Spectrométrie de Masse et Chimie Laser, Institut Jean Barriol, Université Paul Verlaine, 1 Bd Arago, 57078 METZ Technopole, France*

This manuscript is dedicated to Pr Alain Krief

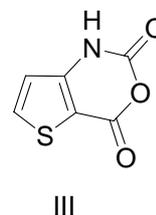
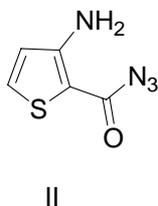
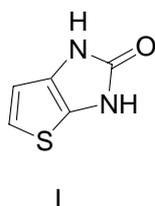
Abstract

1,3-Dibenzyl-5-chloro-2-oxo-4-imidazolidinecarbaldehyde **3** was prepared in two steps from hydantoin using Vilsmeier-Haack reagent. Treatment of **3** with sodium sulfide nonahydrate and different activated halides or methyl thioglycolate afforded new substituted thieno[2,3-*d*]imidazolones.

Keywords: Hydantoin, Vilsmeier-Haack reagent, α,β substituted β -chloroacrolein, sodium sulfide nonahydrate, methyl thioglycolate, thieno[2,3-*d*]imidazolone.

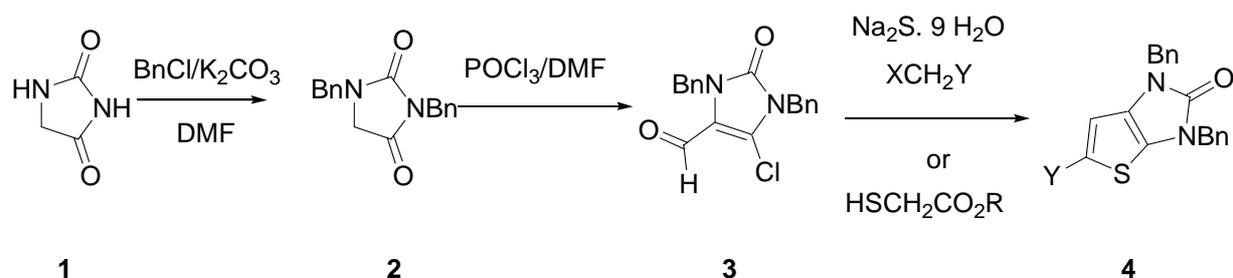
Introduction

Thieno[2,3-*d*]imidazolone **I** is an interesting fused heterocyclic ring which can replace benzimidazole moiety in pharmaceutical drugs^{1,2,3}. This compound was previously prepared from various aminothiophene carboxylic acid derivatives such as the azide **II**^{4,5} or the anhydride **III**¹



These methods required several steps and needed the synthesis of the two rings. Moreover the thiophene ring obtained by this way was not functionalized. We were interested in finding a novel pathway to synthesize thieno[2,3-*d*]imidazolones **4** bearing a functional group on the

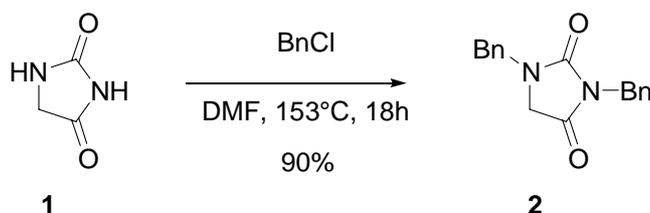
thiophene ring for further transformation. A method developed earlier in our laboratory⁶ allows the preparation of functionalized thiophenes starting from the β -chloroacrolein moiety. Application of this method to a N-protected hydantoin was used to get access to thieno[2,3-*d*]imidazolones **4** starting from the commercially available hydantoin **1** as outlined in scheme 1.



Scheme 1

Results and Discussion

Hydantoin had to be protected before reacting with the Vilsmeier-Haack reagent. This was done by benzylation using either benzyl bromide or benzyl chloride in DMF⁷ (scheme 2). 1,3-Dibenzyl-2,4-imidazolidinedione **2** was isolated in 90 % yield.



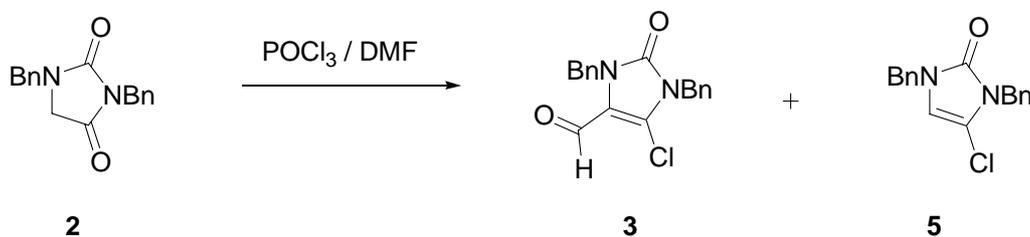
Scheme 2

The N-protected hydantoin **2** was reacted with DMF-POCl₃ under various conditions, see table 1.

Table 1.

Entry	Molar ratio POCl ₃ /DMF/ 2 .	Solvent/time (h)/T(°C)	Product, yield
1	3:3:1	DCM/3/reflux	no reaction
2	3:3:1	DMF/3/60	mixture of 2 , 3 , 5
3	2:1:1	DMF/16/80	mixture of 2 , 3 , 5
4	3:3:1	DMF/3/153	mixture of 2 , 3 , 5
5	10:10:1	Neat/5/90	3 , 80%

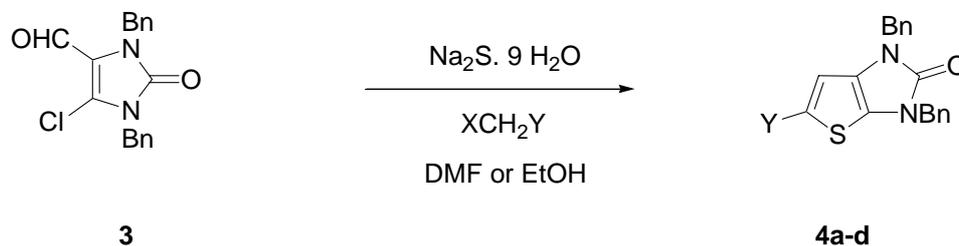
No reaction was observed in dichloromethane (DCM) (entry 1). Changing from DCM to DMF (entry 2) gives a mixture of starting material **2**, compound **3** and the chloro derivative⁸ **5** in a ratio of 3:4:1 approximately determined by NMR (scheme 3). The mixture could not be separated by column chromatography. The same phenomenon was observed in similar experiments (entry 3⁹ and 4).

**Scheme 3**

It was only when compound **2** was heated for five hours at 90°C with a 10 fold excess of the Vilsmeier-Haack reagent that **3** was formed in high yield (entry 5). In this case **3** could be purified by column chromatography and afforded a light yellow solid in 80% yield. In fact, longer heating (12 hours) under the same conditions gave directly after treatment the crystalline compound **3** without further purification. Tan and Chen¹⁰ have recently described compound **3** as an oil.

From derivative **3**, using a method developed earlier in our laboratory⁶ we prepared some new thieno[2,3-*d*]imidazolones. Condensation of **3** with sodium sulfide nonahydrate in DMF or

ethanol followed by the addition of an activated halide and cyclisation with a base, afforded derivatives **4a-d** (scheme 4, table 2)



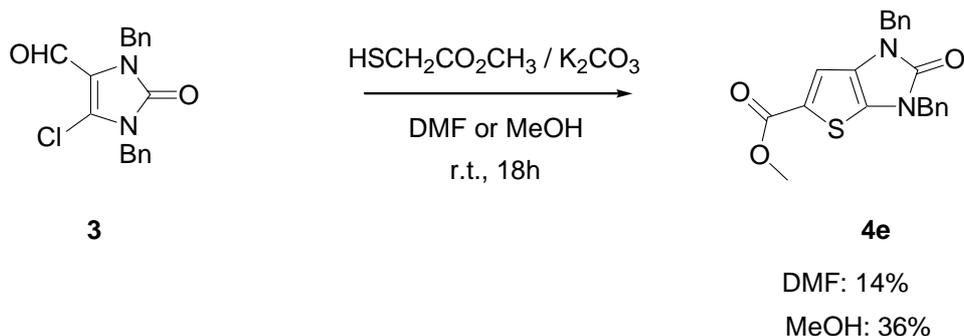
Scheme 4

Table 2. Thieno[2,3-*d*]imidazolones **4a-d** prepared from the aldehyde **3** (yields not optimized)

Entry	Reagent	Compound	Yield (%)	
			DMF	EtOH
1	Br-CH ₂ -COOC ₂ H ₅		15	32
2	Cl-CH ₂ -COCH ₃		29	54
3	Cl-CH ₂ -CN		7	15
4	Br-CH ₂ -NO ₂		9	2 ^a

^a the reaction was performed in dimethoxyethane (DME)

The thieno[2,3-*d*]imidazolone **4e** bearing a methyl ester group was prepared by direct condensation of methyl thioglycolate (scheme 5) and delivered **5e** in a yield very similar to that one using sodium disulfide and ethyl bromoacetate.



Scheme 5

We can notice that after the addition of the activated halide TLC shows many by products that could not be isolated separately. For example the poor yield obtained for **4d** can be explained by formation of the disulfide as it has already been shown by Stirling and co-workers¹¹. This fact explained that the final pure compounds were recovered in low yields after column chromatography on silica gel.

In conclusion, we have developed a novel route to substituted thieno[2,3-*d*]imidazolones **4** in three steps from commercial hydantoin **1**. The key intermediate was the α,β substituted β -chloroacrolein **3**. Further investigations in the synthesis of disubstituted thieno[2,3-*d*]imidazolones from α,β substituted β -chloroacrylonitrile derived from **3** and in the synthesis of other fused heterocyclic ring systems are in progress.

Acknowledgements

The authors want to thank Véronique Poddig for recording NMR spectra; Dr Dan Bernardi for his help in bibliographic research and Dr Juan-Carlos Rodriguez-Dominguez for helpful discussion.

Experimental Section

General Procedures. EtOH, MeOH and DME were distilled from sodium, DMF 99% was purchased from Aldrich. Column chromatography was performed using silica gel 60A (0.070-0.200 mm). Melting points were measured in a SMP3 Stuart Scientific apparatus and were uncorrected. ¹H (250 MHz) and ¹³C NMR (62.89 MHz) spectra were recorded in DMSO-*d*₆ in a Bruker AC 250 spectrometer. All high resolution mass spectra are acquired in positive

detection mode using an IonSpec (now Varian) Fourier Transform Mass Spectrometer, equipped with 9.4 Tesla Actively Shielded magnet, and an electrospray ionization source (ESI). Samples were prepared in a solution of water/methanol (v/v) to obtain a concentration around 10^{-6} mol.L⁻¹. They were infused into the ESI source potentials at a flow rate of 2 μ L min⁻¹. The source temperature was 120°C and a countercurrent flow of nitrogen gas was used to assist in desolvation of the droplets produced by ESI from a grounded needle directed to a metal-capped nickel-coated glass capillary (3.8 kV). Mass spectra were acquired after an accumulation time of 20 seconds in a hexapole accumulation chamber. The mass range for ESI experiments was from $m/z=100$ to 1000.

1,3-Dibenzyl-2,4-imidazolidinedione (2). Benzyl chloride (37.95 mL, 0.33 mol) was added to a solution of hydantoin (15 g, 0.15 mol) and K₂CO₃ (45.57 g, 0.33 mol) in 100 mL of dimethyl formamide (DMF). The mixture was stirred at 153°C for 16 hours and quenched with water (1 L). The precipitate was filtered off. Purification of the crude product by crystallisation in EtOH provided pure **2** as a yellow solid 90 %, mp 66-68°C (EtOH) (mp_{lit}⁷ 46-48°C), ¹H NMR δ (ppm) 7.38-7.36 (m, 10H), 4.64 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.03 (s, 2H); ¹³C NMR δ (ppm) 169.9, 156.3, 136.5, 136.3, 128.6-127.3 (10 C), 49.5, 45.8, 41.5.

1,3-Dibenzyl-5-chloro-2-oxo-4-imidazolidinecarbaldehyde (3). POCl₃ (32.9 mL, 0.35 mol) was added dropwise to DMF at 0°C (27.3 mL, 0.35 mol), the mixture was stirred at 0°C for 30 min before **2** (10 g, 0.035 mol) was added. The mixture was stirred at 90°C for 5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with water (300 mL). The solution was brought to pH 4 by addition of NaOAc and extracted with Et₂O. The combined ether layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane-ethyl acetate 9:1) to afford **3** as a pale yellow solid 80%, mp: 80°C. When the reaction mixture was heated for 12 hours, the standard work-up procedure afforded **3** in a pure state without further purification. ¹H NMR δ (ppm) 9.43 (s, 1H), 7.21-7.36 (m, 10H), 5.14 (s, 1H), 4.98 (s, 1H); ¹³C NMR δ (ppm) 175.8, 150.8, 137.3, 135.6, 128.7-127.0 (10 C), 117.5, 44.9, 44.7; HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculated 327.0895, found 327.0897

Thieno[2,3-*d*]imidazolones: General procedure for 4a-d. Na₂S. 9 H₂O (1.1 eq.) in 3 mL of DMF or EtOH (DME when bromonitromethane was used) was heated at 40°C for 1 hour. Then **3** was added. After stirring for 2 hours at 60°C the halide (1.1 eq.) was added and the mixture was stirred for 2-3 hours. After cooling at 0°C, a solution of sodium ethoxide (1.1 eq. of sodium in 1 mL of absolute ethanol) was added dropwise. The mixture was stirred for 1-2

hours at room temperature. The reaction was quenched with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3x10 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated to give crude products **4a-d** which were purified by column chromatography (DCM).

Ethyl 1,3-dibenzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate (4a).

Colorless solid, mp 110-115°C; ¹H NMR δ (ppm) 7.53 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 10H), 5.04 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.21-4.12 (q, *J*= 7 Hz, 2H), 1.22-1.16 (t, *J*= 7 Hz, 3H); ¹³C NMR δ (ppm) 161.9, 154.8, 136.7, 136.3, 134.7, 129.7, 128.8 -126.9 (10C), 121.5, 116.6, 60.5, 46.5, 45.6, 14.1; HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculated 393.12674, found 393.12673

5-Acetyl-1,3-dibenzyl-1,3-dihydro-2H-thieno[2,3-d]imidazol-2-one (4b).

Brown solid, mp 100°C; ¹H NMR δ (ppm) 7.77 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 10H), 5.02 (s, 2H), 5.00 (s, 2H); ¹³C NMR δ (ppm) 189.5, 154.8, 136.7, 134.6, 134.1, 131.9, 128.8-127.5 (10 C), 117.0, 46.5, 45.7, 25.5; HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculated 363.11617, found 363.11618

1,3-Dibenzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carbonitrile (4c).

Brown solid, mp 54°C; ¹H NMR δ (ppm) 7.69 (s, 1H), 7.34 -7.22 (m, 10H), 5.02 (s, 2H), 4.99 (s, 2H); ¹³C NMR δ (ppm) 154.3, 140.6, 136.1, 133.5, 133.5, 129.2-127.0 (10C), 126.3, 114.0, 47.0, 45.7; HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculated 346.10086, found 346.10066

1,3-Dibenzyl-5-nitro-1,3-dihydro-2H-thieno[2,3-d]imidazol-2-one (4d).

Deep yellow solid, mp 62-64°C; ¹H NMR δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 7.44-7.27 (m, 10H), 5.05 (s, 2H), 5.03 (s, 2H); ¹³C NMR δ (ppm) 153.6, 137.7, 137.7, 136.1, 128.9, 128.7-126.8 (10C), 120.6, 116.0, 99.0, 44.9, 44.5; HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculated 379.11109, found 379.11107

Methyl 1,3-dibenzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate (4e).

To a solution of **3** (0.5 g, 1.53 mmol) in 3 mL of DMF or methanol was added methyl thioglycolate (0.136 mL, 1.53 mmol) and K₂CO₃ (0.211 g, 1.53 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Sodium methoxide (0.053 g (2.3 mmol) of sodium in 1 mL of methanol) was added at 0°C. After two hours the mixture was evaporated and the residue was poured into 100 mL of water and extracted with ethyl acetate (3x20 mL). The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by column chromatography (DCM) to afford **4e** as a yellow solid, yield 14% in DMF 36% in MeOH, mp 141-143°C; ¹H NMR δ (ppm) 7.54 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 10H), 5.03 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); ¹³C NMR δ (ppm) 162.3, 154.8, 136.7, 134.6 (2C), 129.8, 128.8-127.2 (10 C), 121.1, 116.7, 51.8, 46.6, 45.6; HRMS (ESI): (M+H)⁺ calculated 366.09069, found 366.09076.

References and Notes

- 1) Fabis, F. ; Jolivet-Fouchet, S. ; Rault, S. *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 6167.
- 2) Dabaeva, V. V.; Noravyan, A. S.; Madakyan, V. N.; Enokyan, B. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, **33**, 741.
- 3) Preston, P. N.; Sood, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1976**, 80
- 4) Binder, D.; Hillbrand, F.; Noe, C. R. *J. Chem. Res. (M)* **1979**, 1151
- 5) Huddleston, P. R. ; Barker, J. M. ; Adamczewska, Y. Z.; Wood, M. L.; Holmes, D. J. *Chem. Res. (M)* **1993**, 548.
- 6) Cagniant, P. ; Kirsch, G. *CR Acad Sc. Paris*, **1975**, *t 281*, 35
- 7) Ulgheri, F. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 1047.
- 8) Formation of the chloro intermediate **5** has been proven in other cases: Lilienkampf, A.; Johansson, M. P.; Wähälä, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3387
- 9) Baranov, S. N.; Kochkanyan, R. O.; Zaritovskii, A. N.; Belova, G. I.; Radkova, S. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1975**, *11*, 73.
- 10) Tan, X.; Chen, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4345.
- 11) Fishwick, B. R.; Rowles, D. K.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1986**, 1171.