



**HAL**  
open science

# Synthèse des pyrimidinones, des 1,3-thiazolidin-4-ones et des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles à partir d'analogues thiophéniques d'acide anthranilique

Ismail Abdillahi

► **To cite this version:**

Ismail Abdillahi. Synthèse des pyrimidinones, des 1,3-thiazolidin-4-ones et des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles à partir d'analogues thiophéniques d'acide anthranilique. Autre. Université Paul Verlaine - Metz, 2011. Français. NNT: 2011METZ003S . tel-01752974

**HAL Id: tel-01752974**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752974>**

Submitted on 29 Mar 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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



Thèse

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

Mention : Chimie moléculaire

Par

Abdillahi Ismail

**Synthèse des pyrimidinones, des 1,3-thiazolidin-4-ones et des thiéno [3,2-*d*] [1,3] thiazoles à partir d'analogues thiophéniques d'acide anthranilique**

Soutenue le 14 janvier 2011 devant la commission d'examen:

J. DUBOIS	Directrice de Recherche à l'ICSN à Gif sur Yvette. (Rapporteur)
J. SAPI	Professeur à l'Université de Reims (Rapporteur)
M. LE BORGNE	Professeur à l'Université Claude Bernard Lyon 1 (président)
G. KIRSCH	Professeur à l'Université Paul Verlaine-Metz (Directeur de thèse)
S. HESSE	Maitre de conférences à l'Université Paul Verlaine-Metz

Ecole Doctorale Lorraine De Chimie et Physique Moléculaires



A ma femme et mes enfants  
A tous ceux qui me sont chers.



## Remerciements

Le présent travail a été effectué au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique de l'Université Paul Verlaine de Metz sous la direction du Professeur Gilbert Kirsch.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au professeur Kirsch de m'avoir accueilli au sein de son équipe de recherche et pour m'avoir permis de mener à bien ce travail.

Je lui suis également reconnaissant pour sa disponibilité, ses qualités pédagogiques et scientifiques.

Je tiens à exprimer mon remerciement à Dr Stéphanie Hesse, maître de conférences à l'université Paul Verlaine de Metz et membre du LIMPB, pour sa sympathie, ses conseils et ses aides précieuses.

Je souhaite remercier également le professeur Pierre Seck pour sa sympathie et sa bonne humeur.

J'adresse mes sincères remerciements aux membres du jury de thèse: Mme Joëlle Dubois, Directrice de Recherche au ICSN à Gif sur Yvette, Mr. Marc Le Borgne, Professeur à l'université de Lyon, Mr Janos Sapi, Professeur à l'Université de Reims-Champagne-Ardenne, Mme Stéphanie Hesse, Maitre de conférences à l'Université Paul Verlaine (Metz) pour avoir accepté de juger ce travail et d'y avoir accordé un temps précieux.

Je remercie le Ministère de l'Education Nationale et de l'Enseignement supérieur de Djibouti de m'avoir accordé une autorisation de stage de formation doctorale pendant mes déplacements pour la thèse.

Je remercie le Gouvernement Français via son Ministère d'affaires étrangères et de la coopération d'avoir financé mes séjours en France.

Je remercie L'EGIDE (Centre français pour l'Accueil et les Echanges Internationaux) d'avoir géré mes financements et mes déplacements répétés.

Je remercie également mes collègues enseignants de l'université de Djibouti d'avoir pris en charge mes enseignements lors de mes déplacements pour la thèse.

Ces travaux n'auraient pas pu se réaliser sans les techniciens d'analyse. Je remercie donc Véronique Vaillant et Agnès Crepet pour tous les spectres RMN. Je remercie également Dr Pierre Magri pour les points de fusions.

Je tiens à remercier tous mes collègues et amis(es) du laboratoire pour leur soutien de tous les instants : Germain Revelant, Enrico Perspicace, Sergio Valente, Wafaa Chaouni, Binbin Chen, Zhanjie Xu, , Sandrine Dunand, Louis Pergaud Sandjo, David Thomae, Agathe Begouin, Aïcha Ba, Dan Bernardi, Elodie-Denise Chenot, Yazid Datoussaid, Thomas Kaminski, Fabien Dufour, Cyril Herbivo, Juan-Carlos Rodriguez Dominguez, ainsi que tous les autres stagiaires qui ont participé à la vie de laboratoire.

Ce travail n'aurait pu être achevé sans le soutien de ma famille et en particulier à mon père. Enfin je voudrais m'adresser aux personnes les plus proches de moi, celles qui ont le plus subies mes joies mais surtout mes longues absences, mes doutes et mes sautes d'humeurs, je veux parler de mon épouse Mariam Omar, à ma fille Habsan, à mes fils Ide et les deux jumeaux. Je leur dédie ce mémoire en signe de mon affection.



## Abréviation

AcOEt	Acétate d'éthyle
Abs	Absolu
Ac	Acétyl
CCM	Chromatographie sur couche mince
d	Doublet
$\Delta$	Chauffage
Déc.	Décomposition
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DCU	Dicyclohexylurée
DDQ :	2,3-Dichloro-5,6-dicyano,4-benzoquinone
DMAP	N, N diméthylaminopyridine
DMF	N, N' diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO <sub>2</sub>	Diméthylsulfone
EtOH	Ethanol
Éq	équivalent
Et	Ethyl
Hal	Halogène
HR/MS:	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IR	Infra Rouge
m	multiplet
Me	Méthyle
S	singulet
POCl <sub>3</sub>	Oxychlorure de phosphore
RMN	Résonance magnétique nucléaire
q	quadruplet
t	triplet
t.amb	Température ambiante
TCT	2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine
THF	Tetrahydrofurane
TFA	Acide trifluoroacétique
TsCl	Chlorure de tosyle
UV	Ultra violet



# Sommaire

1. Introduction.....	1
2. <i>Partie A</i> .....	5
<b>2.1. Préparations des hétérocycles de départ</b> .....	6
<b>2.1.1. Historique</b> .....	6
<b>2.1.2. Synthèse des analogues thiophéniques de l'acide anthranilique.</b> .....	6
2.1.2.1. Etude bibliographique .....	6
<b>2.1.3. Les 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles</b> .....	9
<b>2.1.4. Les 2-aminothiophène-3-carboxylates d'alkyles</b> .....	11
<b>2.1.5. Préparation des <math>\beta</math>-chloroacroléïnes substituées</b> .....	12
2.1.5.1. Synthèse .....	13
<b>2.1.6. Préparation des aldoximes à partir des <math>\beta</math>-chloroacroléïnes</b> .....	15
2.1.6.1. Synthèse des aldoximes .....	15
<b>2.1.7. Préparation des <math>\beta</math>-chloroacrylonitriles</b> .....	17
2.1.7.1. Etude bibliographique .....	17
2.1.7.2. Synthèse de $\beta$ -chloroacrylonitrile .....	19
<b>2.1.8. Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle substitués</b> .....	22
2.1.8.1. Généralités .....	22
2.1.8.2. Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle par utilisation de sulfure de sodium et de bromoacétate d'éthyle. ....	22
2.1.8.3. Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles par utilisation de thioglycolates d'alkyle .....	23
2.1.8.3.1. Synthèse.....	27
2.1.8.4. Conclusion .....	29
<b>2.1.9. Préparation des 2-amino-3-ester thiophènes substitués</b> .....	30
2.1.9.1. Mécanisme .....	30
2.1.9.2. Synthèse .....	32
2.1.9.3. Conclusion .....	32
<b>2.2. Synthèses des thiéno [3,2-d] pyrimidinones</b> .....	33
<b>2.2.1. Etude bibliographique</b> .....	33
<b>2.2.2. Préparation des 2-aminothiéno [3,2-d] pyrimidinones</b> .....	34

2.2.2.1. Synthèse .....	37
<b>2.2.3. Préparation d'analogues de 2,3-polyméthylène-4(3H)-quinazolinones .....</b>	<b>40</b>
2.2.3.1. Etude bibliographique .....	40
2.2.3.2. Analyse rétrosynthétique .....	41
2.2.3.3. Synthèse .....	42
<b>2.3. Synthèse des analogues de benzimidazol[2,1-b]quinazolin-12(5H)-one.....</b>	<b>50</b>
<b>2.3.1. Etude bibliographique .....</b>	<b>50</b>
<b>2.3.2. Analyse rétrosynthétique.....</b>	<b>51</b>
<b>2.3.3. Synthèse des 3 ou 2- isothiocyanothiophène-2 ou 3-carboxylate d'alkyles .....</b>	<b>51</b>
2.3.3.1. Synthèse des dérivés d'isothiocyanates .....	52
<b>2.3.4. Synthèse des thiéno[3',2' :4,5]pyrimido[1,2-a]benzimidazol-11(4H)-ones ....</b>	<b>54</b>
2.3.4.1. Accès aux benzimidazoles .....	54
2.3.4.2. Cyclisation des benzimidazoles .....	56
<b>2.4. Conclusion de la première partie.....</b>	<b>58</b>
<b>3. Partie B.....</b>	<b>59</b>
<b>3.1. Synthèse des 1,3-thiazolidin-4-ones .....</b>	<b>60</b>
<b>3.1.1. Etude bibliographique .....</b>	<b>60</b>
<b>3.1.2. Préparation des 3-aminothiophènes substitués .....</b>	<b>61</b>
<b>3.1.3. Décarboxylation .....</b>	<b>63</b>
<b>3.1.4. Préparation des 2-chloro N-(3-thiényl) acétamides .....</b>	<b>65</b>
3.1.4.1. Synthèse .....	65
<b>3.1.5. Synthèse de 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones .....</b>	<b>67</b>
3.1.5.1. Synthèse .....	67
3.1.5.2. Mécanisme .....	67
<b>3.2. Synthèse de thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles .....</b>	<b>70</b>
<b>3.2.1. Etude bibliographique:.....</b>	<b>70</b>
<b>3.2.2. Préparation des isothiocyanates. ....</b>	<b>72</b>
3.2.2.1. Etude Bibliographique .....	73
3.2.2.2. Synthèse: .....	73
<b>3.2.3. Synthèse de N-(3-thiényl) thio-urée:.....</b>	<b>75</b>
<b>3.2.4. Préparation des thiéno-thiazoles : .....</b>	<b>77</b>
<b>3.2.5. Conclusion : Partie B .....</b>	<b>78</b>
<b>4. Conclusion et perspectives.....</b>	<b>79</b>

4.1. Conclusion générale.....	80
4.2. Perspectives.....	81
5. <i>Partie C</i> :.....	83
Partie expérimentale.....	83
<b>5.1. Généralité:</b> .....	84
4.1.1. Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle par utilisation de sulfure de sodium nanohydraté et de bromoacétate d'éthyle .....	97
4.1.2. Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle par utilisation de thioglycolates d'alkyle .....	98
4.1.3. Synthèse de 2-aminothiophène-3- carboxylate d'éthyle ou méthyle.....	105
<b>4.2. Synthèse de 2-aminothiéno [3,2-<i>d</i>] pyrimidinones</b> .....	106
4.2.1. Synthèse de chlorhydrate de chloroformamide.....	106
4.2.2. Synthèse de 2-aminothiéno [3,2- <i>d</i> ] pyrimidinones .....	107
<b>4.3. Synthèse de thiéno [3,2-<i>d</i>] pyrimidinones</b> .....	111
4.3.1. Synthèse de 2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indèn-1-one oxime.....	111
4.3.2. <b>Synthèse de 3,4-dihydro-2-(1<i>H</i>) quinolinone</b> .....	112
4.4. <b>Synthèse des aminobenzothiéno[3,2-<i>d</i>]pyrimidinones:</b> .....	123
<b>4.5. Synthèse des thiéno[3',2' :4,5]pyrimido[1,2-<i>a</i>]benzimidazol-11(4<i>H</i>)-ones</b> ...	125
4.5.1. Synthèse du 3-isothiocyanato-thiophène-2-carboxylate d'éthyle ou méthyle .....	125
4.5.2. Synthèse de méthyl 3-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ylamino)-2-thiophène .....	129
Carboxylates) substitués en position 4 et 5 .....	129
4.5.3. Synthèse de thiéno[3',2' :4,5]pyrimido[1,2- <i>a</i> ]benzimidazol-11(4 <i>H</i> )-ones .....	132
<b>4.6. Synthèse des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones</b> .....	135
4.6.1. Synthèse des acides 3-aminothiophène-2-carboxylique .....	135
4.6.2. Synthèse des 3-aminothiophènes .....	138
4.6.3. Synthèse 2-chloro N-(3-thienyl) acétamide .....	141
4.6.4. Synthèse des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones .....	145
<b>4.7. Synthèse des thiéno[3,2-<i>d</i>][1,3]thiazoles</b> .....	148
4.7.1. La synthèse de 3-isothiocyanatothiophène .....	148
4.7.2. Synthèse de N-(3-thiényl) thio-urée.....	151
4.7.3. Synthèse de thiéno[3,2- <i>d</i> ][1,3]thiazole .....	154
Bibliographie.....	159

Résumé.....	165
Summary .....	165
Publications .....	167

## 1. Introduction

Une méthode classique de synthèse des dérivés thiophéniques et sélénophéniques consiste à les préparer en utilisant des dérivés possédant un méthylène activé. Cette voie de synthèse, très souvent utilisée au laboratoire, conduit à de nombreux dérivés thiophéniques et sélénophéniques <sup>1,2,3,4</sup>(Schéma 1).

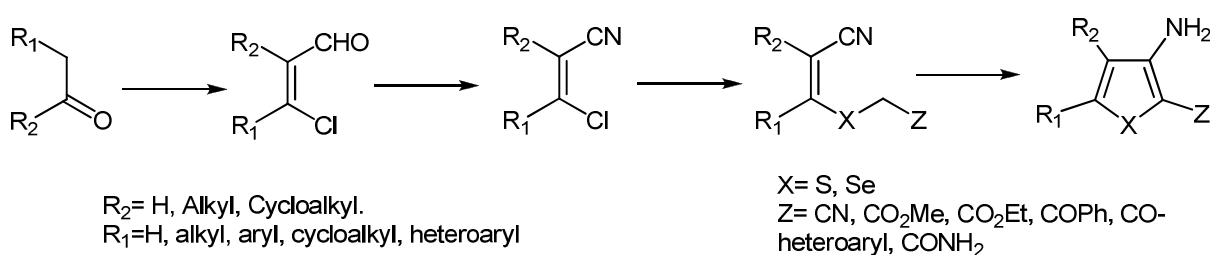


Schéma 1

La voie de synthèse ci-dessus passe d'abord par l'étape de préparation de  $\beta$ -chloroacroléines à l'aide de la réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold. Le chlore peut ensuite être substitué par des esters thioglycoliques ou par le sulfure ou le sélénure de sodium en présence d'un halogénure activé en milieu basique pour donner des intermédiaires possédant un méthylène activé. Ce dernier sera cyclisé en milieu basique.

La préparation de thiophènes ou de sélénophènes fonctionnalisés par des méthodes directes c'est-à-dire ne partant pas du thiophène ou du sélénophène lui-même, a permis de développer de nombreux dérivés à activités biologiques.

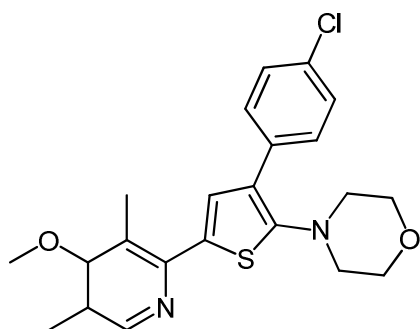
<sup>1</sup> Kirsch G. Thèse d'Etat, Université de Metz, 1982

<sup>2</sup> Aadil M., Thèse de doctorat, Université de Metz, 1992 : <http://www.scd.univ-metz.fr>

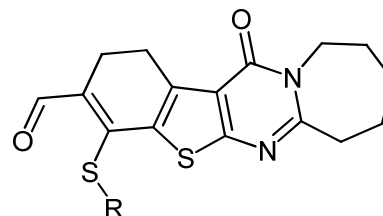
<sup>3</sup> Prim D., Thèse de doctorat, Université de Metz, 1994 : <http://www.scd.univ-metz.fr>

<sup>4</sup> Thomae, D. thèse de doctorat, Université de Metz 2008 : <http://www.scd.univ-metz.fr>

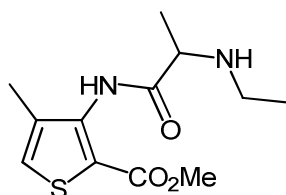
Quelques exemples des composés actifs sont présentés ci-dessous (**figure 1**)



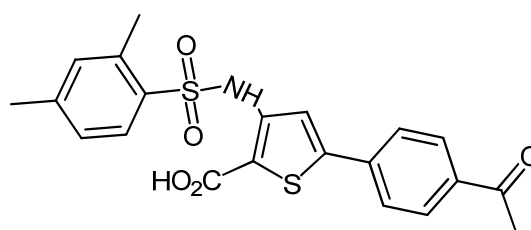
Activité anti-inflammatoire<sup>5</sup>



Propriétés anti-cancéreuses<sup>6</sup> (cancer du sein)



Propriétés anesthésiantes (articaïne)



Propriétés antivirales<sup>7</sup>

**Figure 1** : Divers composés thiophéniques à activité biologique

La mise au point au laboratoire des méthodes de synthèses de dérivés thiophéniques et sélénophéniques a permis de synthétiser des analogues de composés décrits avec des propriétés spécifiques. Il a été réalisé la synthèse d'analogues de paullones<sup>8</sup> et d'analogues de tacrines<sup>9</sup> (**figure 2**)

<sup>5</sup> A. D. Pillai, P. D. Rathod, F. P. Xaxier, K. K. Vasu, H. Padh, V. Sudarsanam ; *Bioorganic Medicinal Chemistry* **2004**, 12(17), 4667.

<sup>6</sup> Karkola, S.; Lilienkamp, A.; Wähälä, K. *Chem.Med.Chem.* **2008**, 3, 461

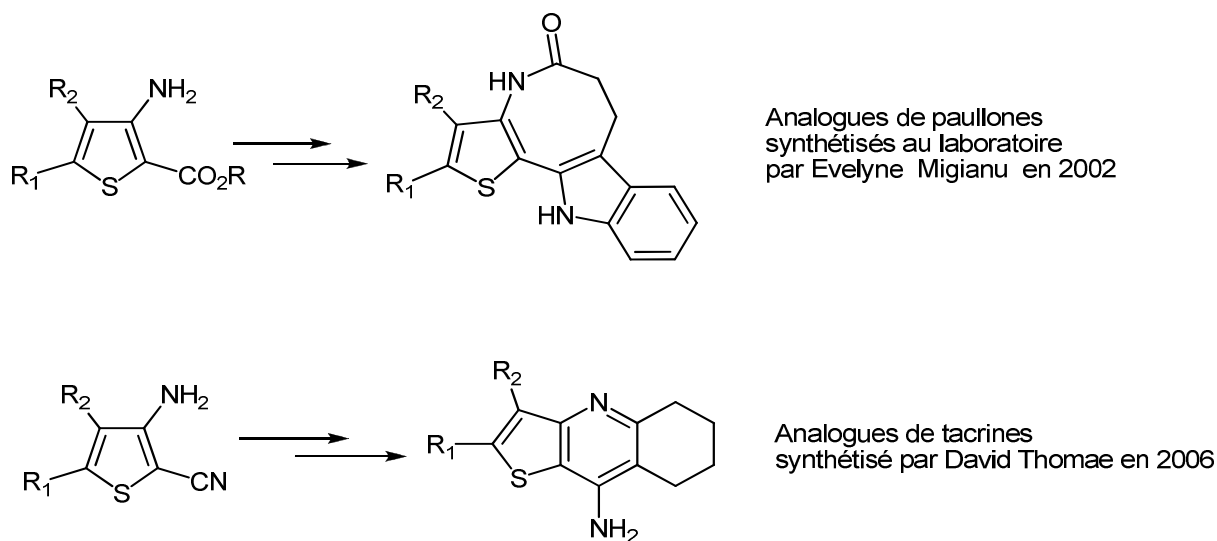
<sup>7</sup> L. Chan, S. K. Das, T. Jagadeeswar Reddy, C. Poisson, M. Proulx, O. Pereira, M. Courchesne, C. Roy, W. Wang, A. Siddiqui, C. G. Yannopoulos, N. Nguyen-Ba, D. Labrecque, R. Bethell, M. Hamel, P. Courtemanche-Asselin, L. L'Heureux, M. David, O. Nicolas, S. Brunette, D. Bilimoria, J. Bedard *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, 14(3), 793

<sup>8</sup> Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis*, **2002**, 8, 1096-1100 : <http://www.scd.univ-metz.fr>

<sup>9</sup> Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis*, **2007**, 7, 1027-1032.

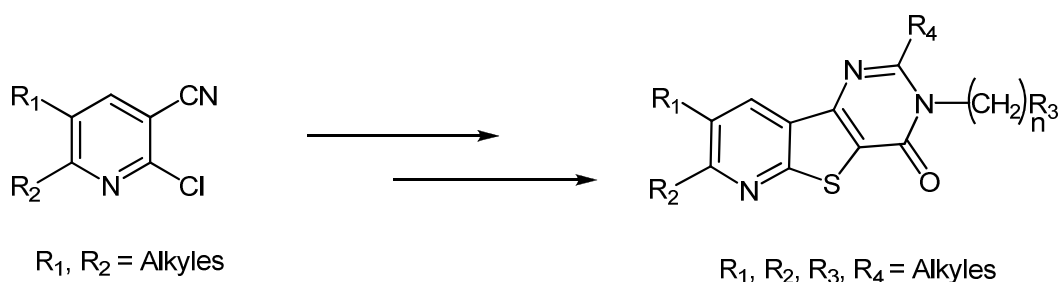


La **figure 2** présente deux exemples hétérocycliques à motifs thiophéniques synthétisés au laboratoire



**Figure 2 :** Analogues de paullones et tacrines

De la même manière, l'utilisation des fonctionnalités a amené la synthèse de dérivés polycycliques avec des potentialités biologiques<sup>2</sup> intéressantes (**figure 3**)



**Figure 3 :** thiénopyridine anti-inflammatoire.

Afin de poursuivre cette étude sur la réactivité de systèmes thiophéniques analogues hétérocycliques de l'acide anthranilique; nous avons développé de nouvelles études de réactivité soit en utilisant la proximité des fonctionnalités, soit en transformant celles-ci.

Le **schéma 2** suivant donne une indication sur l'aspect général de nos recherches.

<sup>2</sup> Aadil M., Thèse de doctorat, Université de Metz, 1992 :<http://www.scd.univ-metz.fr>

## Axe d'étude

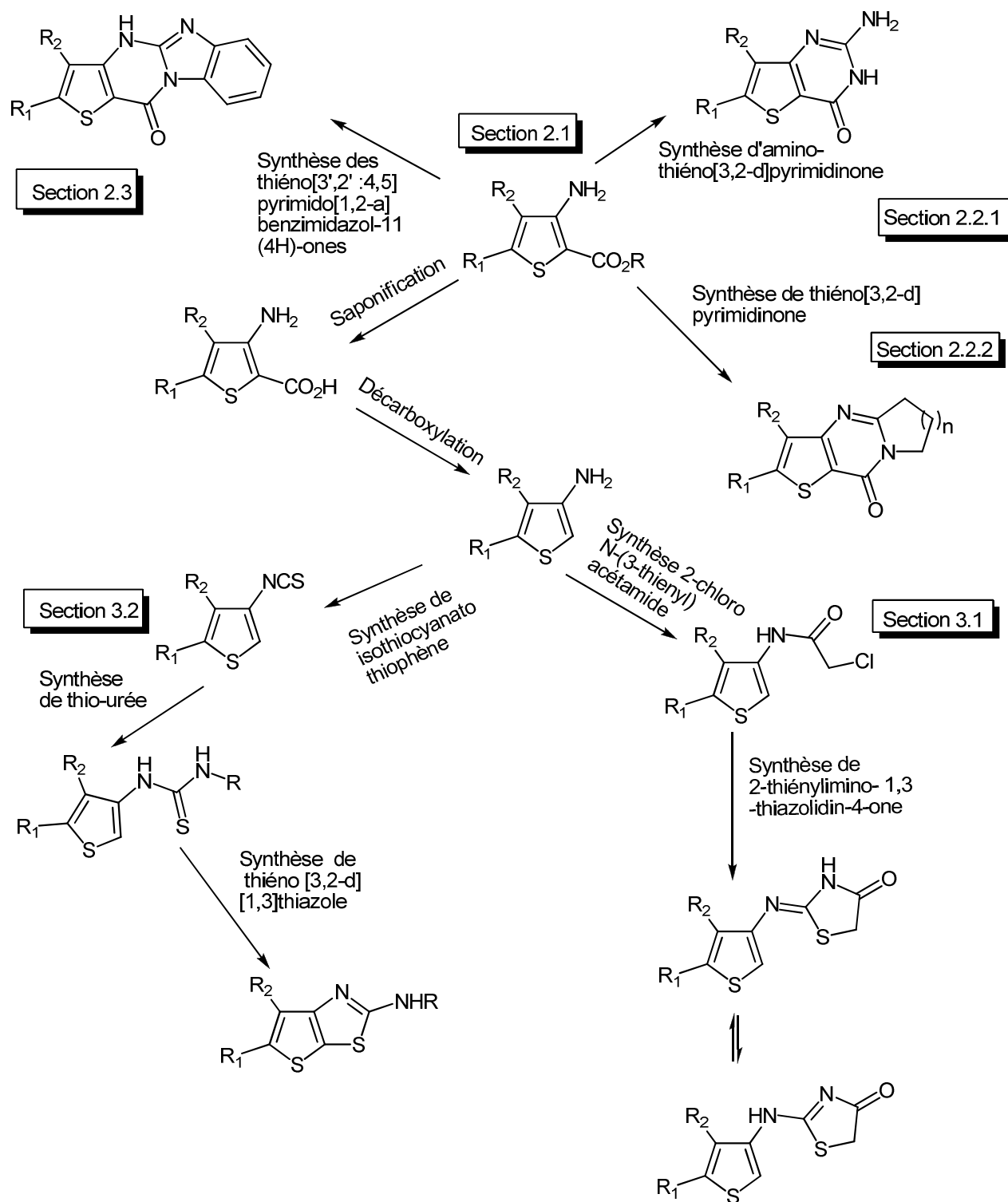


Schéma 2

## **2. *Partie A***

Synthèse des systèmes pyrimidinones à partir des analogues  
thiophéniques d'acide anthranilique

## 2.1. Préparations des hétérocycles de départ

### 2.1.1. Historique

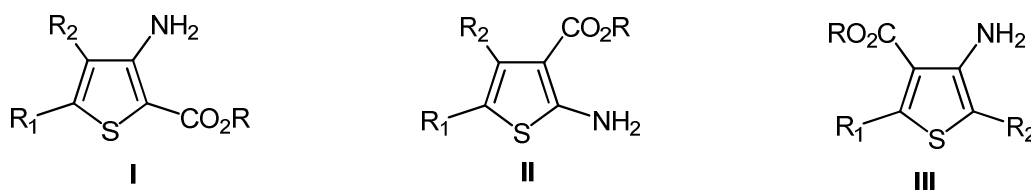
Depuis maintenant de nombreuses années notre laboratoire a développé la synthèse d'hétérocycles et plus particulièrement celle des dérivés thiophéniques et sélénophéniques. Parmi ces hétérocycles, des dérivés fonctionnalisés ont été préparés notamment des dérivés aminés, analogues thiophéniques et sélénophéniques d'acide anthranilique et d'antranilonitrile. Ces aminothiophènes, analogues à ceux utilisés de l'acide anthranilique, ont servi de base pour notre travail. Des nombreuses voies de synthèse de ces aminothiophènes ont été élaborées au sein de notre équipe de recherche.

Dans ce chapitre nous allons décrire la synthèse et la réactivité des analogues d'ester anthraniliques.

### 2.1.2. Synthèse des analogues thiophéniques de l'acide anthranilique.

#### 2.1.2.1. Etude bibliographique

De nombreuses méthodes ont été développées pour permettre la synthèse des aminothiophènes carboxylates du fait de son importante utilisation dans des domaines divers par exemple en chimie pharmaceutique<sup>10,11</sup>, en agrochimie et en chimie des colorants<sup>12</sup> Les analogues à synthétiser sont les composés représentés dans la **figure 4**.



**Figure 4:** Analogues thiophéniques d'acide anthranilique

<sup>10</sup> G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, P. Scammels *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, 14, 2358.

<sup>11</sup> (a) M. Gustschow, U. Neumann; *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1729. (b) M. Gustschow, L. Kuscher, U. Neumann, M. Pietsch, R. Loser, N. Koglin, K. Eger *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5437

<sup>12</sup> R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar *Dyes and Pigments* **1989**, 10, 295

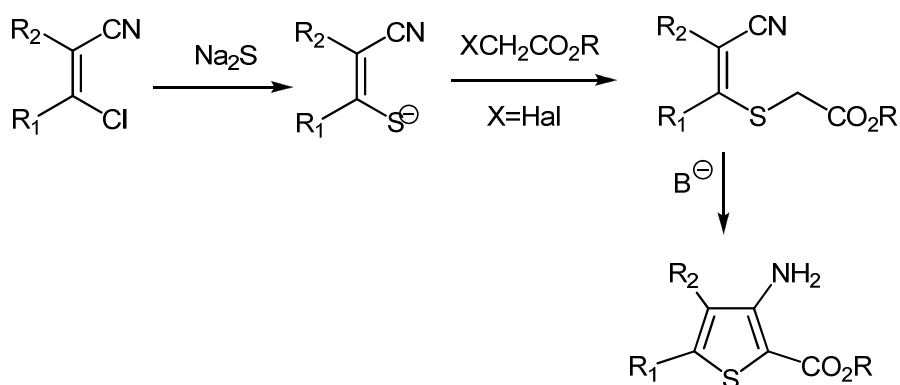
Une étude complète de la synthèse des thiophènes fonctionnalisés ou non a été présentée par J.Schetz<sup>13</sup>.

Nous présentons ici les divers travaux réalisés pour les préparations des analogues thiophéniques d'acide anthranilique présentés dans la **figure 4** et plus particulièrement les structures **I** et **II**.

Un travail sur les composés de types **III** a été réalisé au laboratoire et a fait l'objet de la thèse de G. Sommen<sup>14</sup>.

Seuls les composés **I** et **II** ayant des groupements alkyles, aryles, cycloalkyles ou hétéroaryles en position 4 et 5 et des groupements électro-attracteurs en position 3 ou 2 (cyano, ester, amide) ont été étudiés dans le cadre de nos travaux.

Parmi les méthodes de synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles, nous avons utilisé la synthèse de Gompper<sup>15</sup> suivi par la cyclisation de Thorpe-Ziegler<sup>16</sup> (**schéma 3**)



**Schéma 3**

<sup>13</sup> J. Schetz, *Science of Synthesis*, 9, Georg thieme Verlag **2004**.

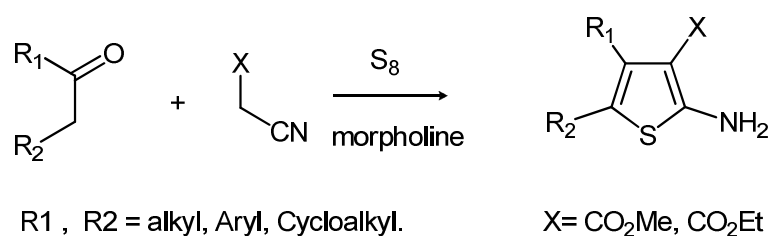
<sup>14</sup> G. Sommen, thèse de doctorat, Université de Metz 2003 <http://www.scd.univ-metz.fr>

<sup>15</sup> Gompper, R. *Angew. Chem.***1961**,73,537

<sup>16</sup> (a) Baron, H.; Remfry, F. G. P.; Thorpe, Y. F. J. *Chem. Soc.* **1904**, 85, 1726. (b) Ziegler K. et al.. *Ann. Chem.* **1933**, 504, 94

Parmi les méthodes de synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles nous avons également celle de Neidlein<sup>17</sup> et coll. ainsi que celle de Mekheimer<sup>18</sup>.

Parmi les synthèses des 2-aminothiophène-3-carboxylates d'alkyles c'est la méthode de Gewald et al.<sup>19,20</sup> qui est la plus utilisée (**schéma 4**)



**Schéma 4**

<sup>17</sup> Z. Wang, R. Neidlein, C. Krieger *Synthesis* **2000**, 255.

<sup>18</sup> Mekheimer, R. A.; Ahmed, E. K.; El-Fahham, H. A.; Kamel, L. H. *Synthesis* **2001**, 97

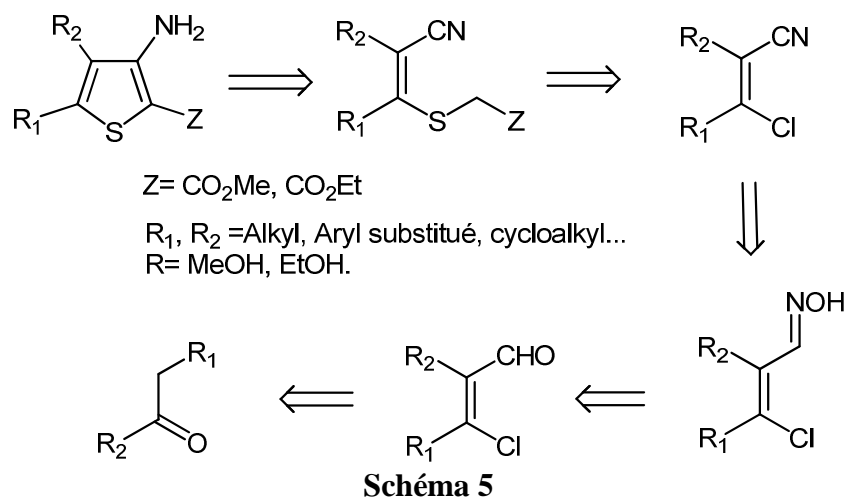
<sup>19</sup> K. Gevald *Chem. Ber.* **1965**,98,3571.

<sup>20</sup> K. Gevald, E. Schinke, H. Botcher *Chem. Ber.* **1966**, 99, 94

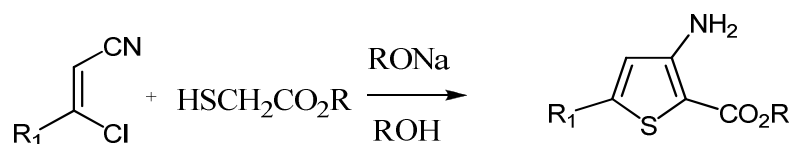
### 2.1.3. Les 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles

La synthèse que nous utilisons ici est celle qui a été développée au laboratoire et dont nous donnons les intermédiaires par analyse rétrosynthétique. Cette méthode permet l'introduction en position 2 de nombreux substituants électro-attracteurs.

Analyse rétrosynthétique

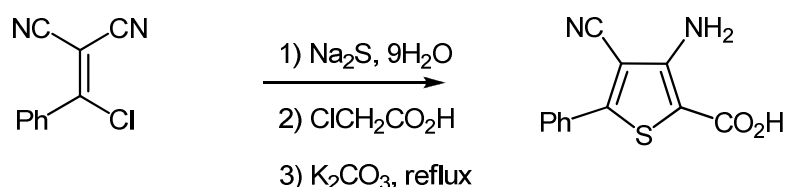


Une première méthode a utilisé les  $\beta$ -chloroacrylonitriles en présence de thioglycolate d'alkyle en milieu basique <sup>21</sup>.



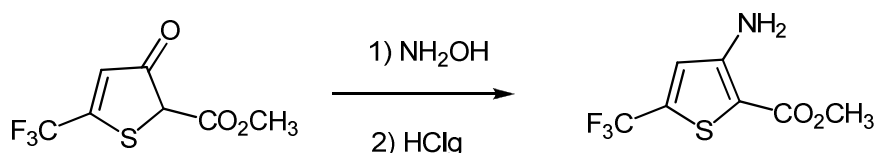
<sup>21</sup> H. Hartmann ; J. Liebscher ; *Synthesis*, **1984**,2, 75,

La condensation de thioglycolate sur de  $\alpha$ -hydroxyméthylène nitrile semblable à celle décrite par Fiesselmann<sup>22</sup> a été utilisée pour la synthèse des dérivés aminés substitués en position 4.<sup>23</sup> Une méthode voisine de celle à partir de  $\beta$ -chloroacrylonitrile a été utilisée à partir de  $\beta$ -chlorométhylène malononitrile<sup>24</sup> (**Schéma 7**).

**Schéma 7**

Cette méthode séquentielle utilisant le sulfure de sodium a été développée par le laboratoire pour la synthèse de thiophènes non aminés<sup>25</sup>.

La réaction du 3-oxo-5-(trifluorométhyl)-2,3-dihydrothiophène-2-carboxylate de méthyle avec l'hydroxylamine suivie d'aromatisation a été décrite également<sup>26</sup> (**schéma 8**) mais le rendement de cette réaction est très faible (6%).

**Schéma 8**

<sup>22</sup> H. Fiesselmann *Angew. Chem.* **1959**, 377

<sup>23</sup> G. Kirsch; D. Cagniant; P. Cagniant; *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 443.

<sup>24</sup> K. Gewalt ;U. Hain ; *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 455.

<sup>25</sup> P. Cagniant; G. Kirsch; *C.R. Acad Scie Paris*, **1975**, 35, 281.

<sup>26</sup> O. Hromatka; D. Dinder ; K. Eilminger, *Monatsh. Chem.* **1974**, 105, 127,



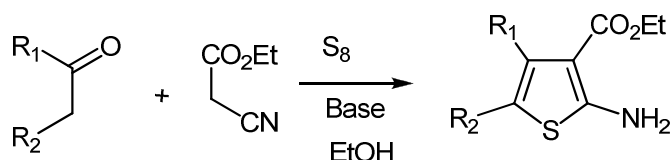
Un grand nombre de 3-aminothiophènes ont été synthétisés dans notre laboratoire par plusieurs personnes<sup>1,27,28,4</sup>. Les  $\beta$ -Chloroacrylonitriles sont utilisés comme produits de départ pour la synthèse de ces 3-aminothiophènes.

La voie retrosynthétique décrite dans le **schéma 5** nous a indiqué que les 3-aminothiophènes sont obtenus à partir des  $\beta$ -chloroacrylonitriles qui sont eux même synthétisés à partir  $\beta$ -chloroacroléïnes provenant des cétones commerciales.

En quatre étapes notre méthode permet d'obtenir les composés recherchés à savoir les 3-aminothiophènes-2-carboxylates d'alkyle. Chaque étape sera traitée dans les paragraphes suivants.

#### 2.1.4. Les 2-aminothiophène-3-carboxylates d'alkyles

La synthèse des 2-aminothiophène-3-carboxylates d'alkyles a été développée par Gewald<sup>29</sup>. Cette réaction se déroule en une seule étape et donne avec de bons rendements des dérivés 2-aminothiophène-3-carboxylates d'alkyles (**Schéma 9**). Elle est réalisée par condensation d'une cétone ayant un groupement méthylénique en  $\alpha$  d'un cyanoacetate d'alkyle et du soufre en milieu alcoolique en présence d'une base (la morpholine par exemple).



**Schéma 9**

<sup>1</sup> Kirsch G. Thèse d'Etat, Université de Metz, **1982**

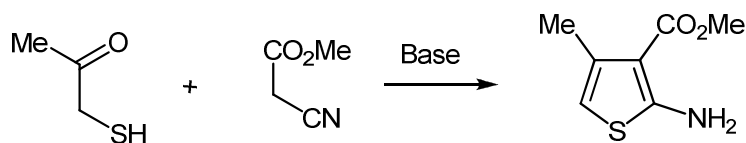
<sup>27</sup> Migianu, E. ; Thèse, Université de Metz **2002**

<sup>28</sup> Thomae, D., Thèse, université de Metz **2008**.

<sup>4</sup> Thomae, D. thèse de doctorant, Université de Metz **2008**, : <http://www.scd.univ-metz.fr>

<sup>29</sup> (a) K. Gewald ; *Z. Chem.* **1962**, 2, 305 ; *Chima*, **1980**, 34, 101. (b) R. Paulicova; J. Minarikova; D. Hudecova; D.Veuh; *Chem. Pap.* **1997**, 51, 437.

Une méthode, décrite pour un seul exemplaire, utilise la condensation d'un  $\alpha$ -mercaptocétone avec du cyanoacétate de méthyle en milieu basique<sup>30</sup> (**Schéma 10**).



**Schéma 10**

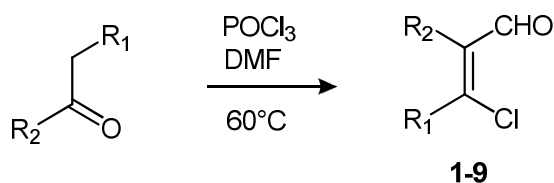
Il est à remarquer que ni pour la synthèse des thiophènes 3 ou 2 amino 2 ou 3 carboxylates, la préparation via fonctionnalisation successive n'est décrite. Ceci peut être compréhensible par du fait d'augmentation de nombre d'étapes pour accéder aux produits cibles.

### 2.1.5. Préparation des $\beta$ -chloroacroléines substituées

La première étape est la réaction des dérivés cétoniques et méthyléniques avec le réactif de Vilsmeier Haack.

La réaction entre la cétone et le réactif de Vilsmeier-Haack donne un sel d'iminium qui est ensuite hydrolysé pour l'obtention des  $\beta$ -chloroacroléines correspondants (**Schéma 11**).

Une étude qui a été faite dans notre laboratoire<sup>30</sup> avait démontré que l'isomère Z se forme majoritairement quand  $R_2=H$ , et l'isomère E quand  $R_2$  est encombrant.



**Schéma 11**

<sup>30</sup> Prim, D.; Fuss, A.; Kirsch G.; Silva, A.; M. S. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1175

## Mécanisme de la réaction de Vilsmeier Haack

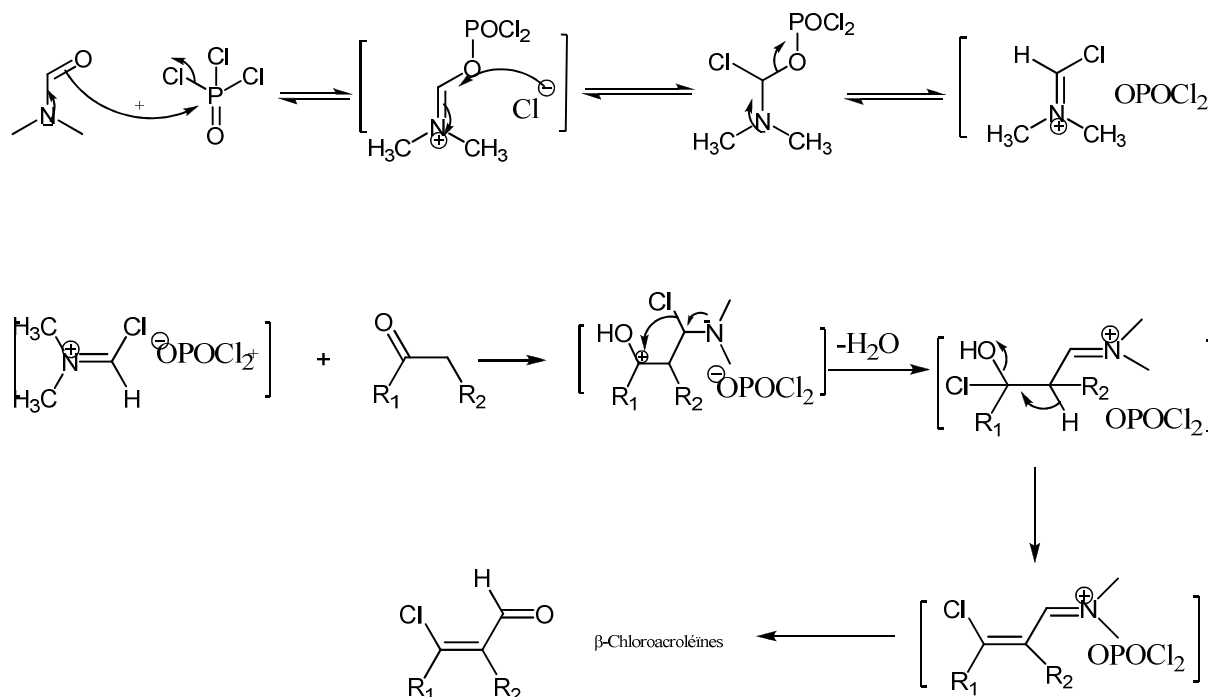


Schéma 12

## 2.1.5.1. Synthèse

Ce réactif a été découvert par Vilsmeier –Haack<sup>31</sup> en 1927 et c'est Arnold<sup>32</sup> qui a étendu son utilisation et a permis de réaliser des chloroformylations à partir des cétones énolisables. Cette méthode a été largement utilisée au sein du laboratoire<sup>33</sup> mais aussi par d'autres équipes<sup>34</sup> pour synthétiser les β-chloroacroléines à partir des cétones commerciales.

Nous avons utilisé comme réactif de Vilsmeier-Haack 1,5 éq d'oxychlorure de phosphore et 1,5 éq de N, N-diméthylformamide, puis 1 éq de cétone commerciale dissous dans un minimum de DMF est additionné au milieu, le tout étant chauffé à 60°C pendant 5 heures et les rendements obtenus sont bons voire excellents. **Le tableau 1** liste les composés formés et les rendements obtenus.

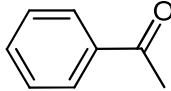
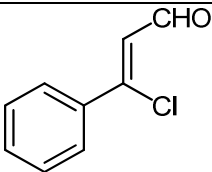
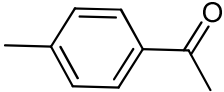
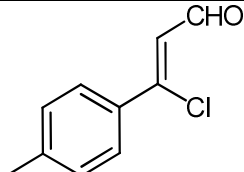
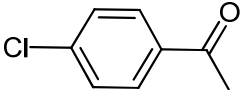
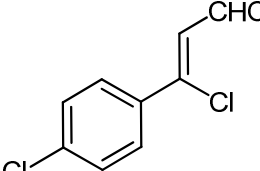
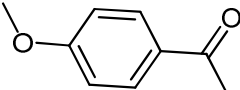
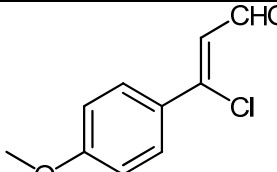
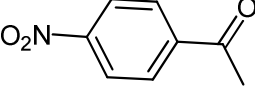
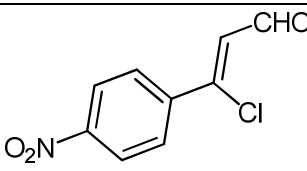
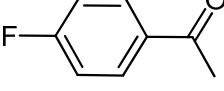
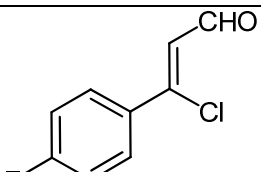
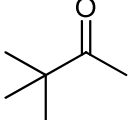
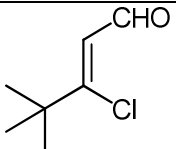
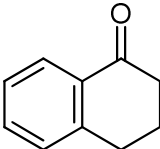
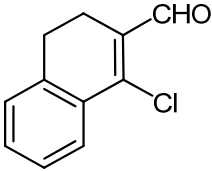
<sup>31</sup> Vilsmeier, A. Haack, A. A. Ber **1927**, 60, 119.

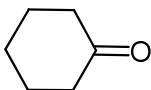
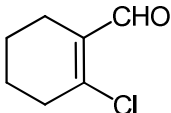
<sup>32</sup> (a) Arnold, Z. Sorm, F. Collect. Czech. Chem. Comm. **1958**, 23, 452. (b) Arnold, Z.; Zemlicka, J. Collect. Czech. Comm. **1959**, 24, 2385.

<sup>33</sup> (a) ) Kirsch G.; Prim, D.; Leising, F.; Mignani, G.; J. Heterocyclic. Chem. **1994**, 31, 1005. (b) Prim, D.; Joseph, D.; Kirsch G. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. **1994**, 91, 137.

<sup>34</sup> (a) Liebscher, J.; B.; Hartmann, H. Synthesis. **1979**, 241. (b) Schelborn, H.; Frischleder, H.; Hauptmann, S. Tetrahedron Lett. **1970**, 11, 4315.

Tableau 1: Des  $\beta$ -chloroacroléines (1-9) obtenus à partir des cétones

Les cétones de départ	$\beta$ -Chloroacroléines	Composé	Rendement(%)
		<b>1</b>	93
		<b>2</b>	60
		<b>3</b>	88
		<b>4</b>	77
		<b>5</b>	90
		<b>6</b>	60
		<b>7</b>	88
		<b>8</b>	90

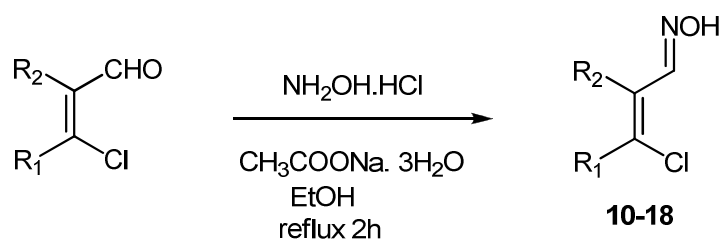
Les cétones de départ	$\beta$ -Chloroacroléïnes	Composé	Rendement(%)
		<b>9</b>	50

### 2.1.6. Préparation des aldoximes à partir des $\beta$ -chloroacroléïnes

#### 2.1.6.1. Synthèse des aldoximes

Cette partie décrit la synthèse des aldoximes qui sont les intermédiaires permettant la transformation d'un aldéhyde en nitrile.

L'action de chlorhydrate d'hydroxylamine avec les  $\beta$ -chloroacroléïnes (**1-9**) en présence d'une base conduit à la formation des aldoximes attendus (**Schéma 13**). La formation des oximes est largement décrite dans la littérature<sup>35, 36, 8, 37</sup> donnant généralement des bons rendements. Les produits obtenus sont utilisés sans purification pour les étapes suivantes (**Tableau 2**)



**Schéma 13**

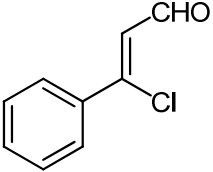
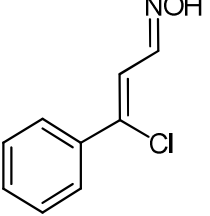
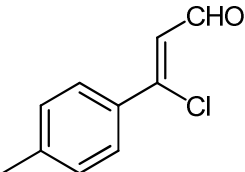
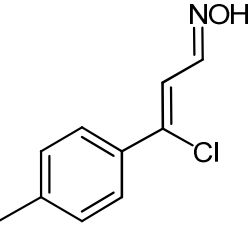
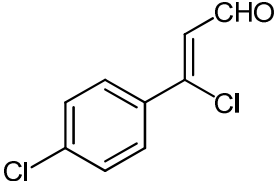
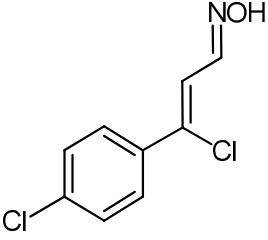
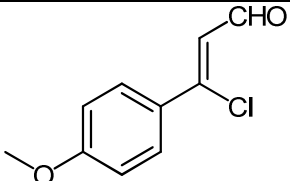
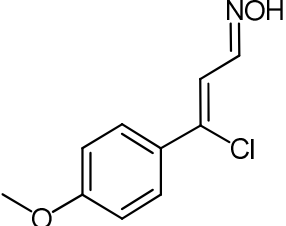
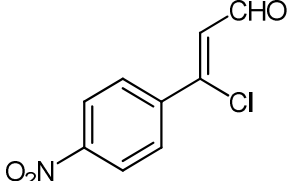
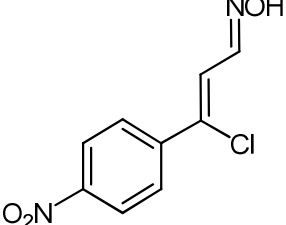
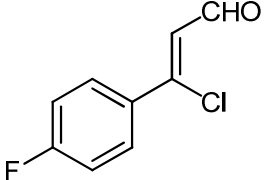
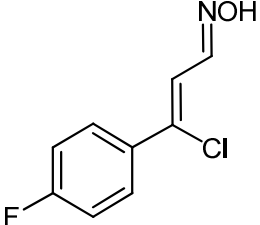
<sup>35</sup> Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, 325, 915.

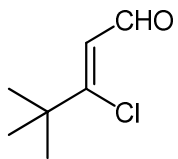
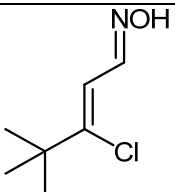
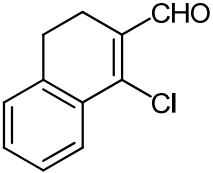
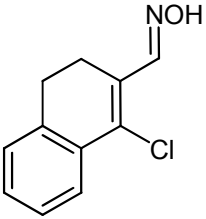
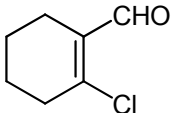
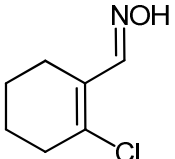
<sup>36</sup> Vo-Quang; *Ann.Chim. (Paris)* **1962**, 7, 795

<sup>8</sup> Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis*. **2002**, 8, 1096

<sup>37</sup> Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 7, 1027.

Tableau 2 : Des aldoximes obtenus à partir des  $\beta$ -chloroacroléïnes

$\beta$ -Chloroacroléïnes	Oxime	Composé	Rendement(%)
		<b>10</b>	95
		<b>11</b>	97
		<b>12</b>	96
		<b>13</b>	98
		<b>14</b>	91
		<b>15</b>	94

$\beta$ -Chloroacroléïnes	Oxime	Composé	Rendement(%)
		<b>16</b>	90
		<b>17</b>	99
		<b>18</b>	95

### 2.1.7. Préparation des $\beta$ -chloroacrylonitriles

#### 2.1.7.1. Etude bibliographique

Les nitriles sont des composés très utilisés en chimie organique<sup>38,39</sup>.

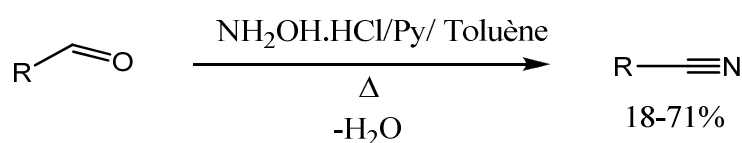
Plusieurs méthodes de synthèse ont été développées afin d'obtenir le nitrile en une seule étape à partir des aldéhydes. Au laboratoire un groupe avait déjà tenté une synthèse directe de  $\beta$ -chloroacrylonitriles à partir de  $\beta$ -chloroacroléïnes mais il s'est avéré que cette méthode est limitée à la conversion des aldéhydes aromatiques en nitrile et non applicable aux aldéhydes aliphatiques.

<sup>38</sup> Friedrich, K.; Wallansfels, K.; In the chemistry of cyano group; Rappoport, Z.; Ed. ; Wiley-inter Science New York, **1979**

<sup>39</sup> Mowry, D. T.; Chem.Rev. **1948**, 42, 250

D'autres méthodes sont décrites dans la littérature :

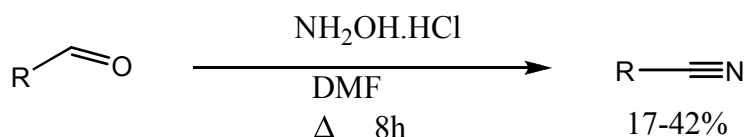
La méthode de Seadnya<sup>40</sup> (**schéma 14**) a donné des rendements variant entre 18 et 71 % avec les  $\beta$ -chloroacroléines obtenues à partir de cétones et le temps de réaction est d'environ 7 heures. Pour certaines de ces synthèses la réaction s'arrêtait au stade de l'oxime et nécessitait une déshydratation avec l'anhydride acétique pour une durée de réaction de 18 heures.



**Schéma 14**

Cette méthode utilise des produits facilement disponibles mais tout simplement le nitrile préparé doit avoir un point d'ébullition plus élevé que celui de solvant (toluène ou pyridine) donc elle n'est pas applicable chez le nitrile à bas point d'ébullition.

Une autre méthode décrite par Yadav et coll.<sup>41</sup> permet le passage direct de l'aldéhyde au nitrile. La réaction est réalisée dans le DMF (**Schéma 15**) mais le bilan de la réaction est similaire à celle de Seadnya. Les rendements obtenus varient entre 17 et 42% et pour certains composés la réaction reste incomplète.



**Schéma 15**

En 1983 Liebscher et Hartmann<sup>21, 42</sup> ont décrit aussi une nouvelle méthode de synthèse de nitrile à partir des acétophénonnes via les sels d'iminium (**Schéma 16**)

Les rendements sont moyens variant entre 42-67%

<sup>21</sup> H. Hartmann ; J. Liebscher ; *Synthesis*, **1984**,2, 75,

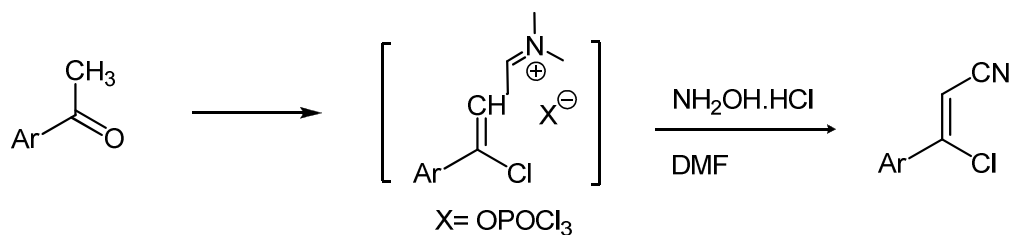
<sup>40</sup> Saednya, A. *Synthesis* **1982**, 190

<sup>41</sup> Sampath Kumar, H.M.; Subba Reddy,.; Tirupathy Reddy, P.; Yadav, J.S. *Synthesis* **1999**, 586

<sup>42</sup> Hartmann, H. *Synthesis* **1984**, 3, 275.



Le schéma 16 décrit la synthèse de  $\beta$ -chloroacrylonitrile



**Schéma 16**

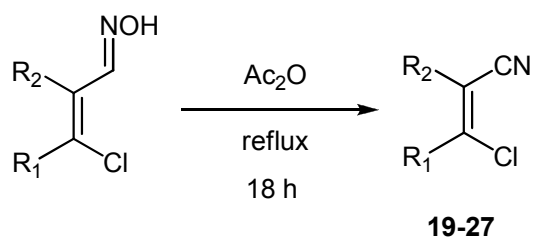
L'ensemble de ces méthodes nous ont aidé à choisir la voie synthétique la plus adéquate pour l'obtention de nos nitriles de départ. Les méthodes de Saednya et Yadav n'aboutissant pas systématiquement à la formation de nitriles alors nous avons préparé nos nitriles à partir des oximes (**10-18**) précédemment obtenus (**Schéma 16**).

#### 2.1.7.2. Synthèse de $\beta$ -chloroacrylonitrile

La préparation des  $\beta$ -chloroacrylonitriles s'est faite par déshydratation des oximes (**10-18**) dans l'anhydride acétique au reflux pendant 18 heures.

Nous avons synthétisé avec succès les  $\beta$ -chloroacrylonitriles (**19-27**).

Les rendements sont très bons voire quantitatifs (**Schéma 17**)

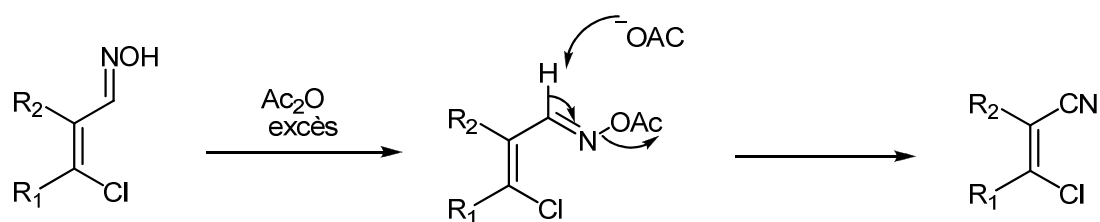


**Schéma 17**

Les composés obtenus sont purs et vont être utilisés directement pour la synthèse des 3-aninothiophènes carboxylates qui sont nos hétérocycles de départ.

Les résultats expérimentaux obtenus à partir de différentes aldoximes synthétisées sont présentés dans le **tableau 3**.

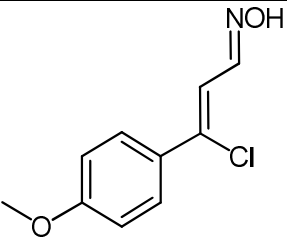
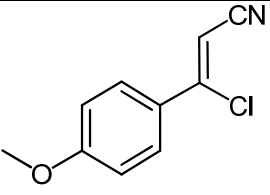
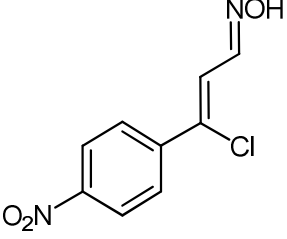
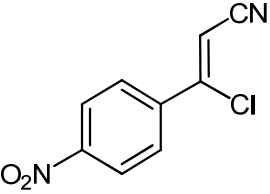
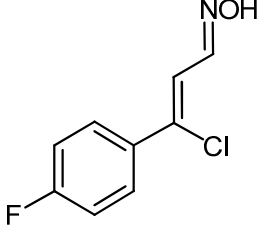
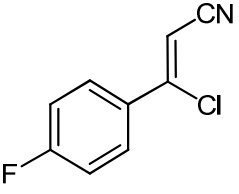
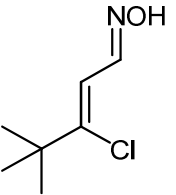
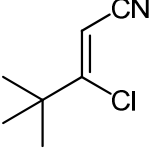
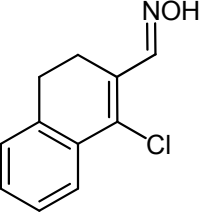
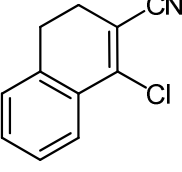
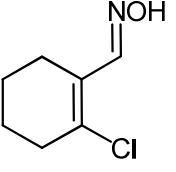
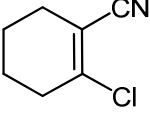
Mécanisme



**Schéma 18**

**Tableau 3:  $\beta$ -Chloroacrylonitriles (19-27) obtenus à partir des aldoximes (10-18).**

Aldoxime	$\beta$ -Chloroacrylonitrile	Composé	Rendement(%)
		<b>19</b>	90
		<b>20</b>	95
		<b>21</b>	94

Aldoxime	$\beta$ -Chloroacrylonitrile	Composé	Rendement(%)
		22	90
		23	87
		24	76
		25	75
		26	94
		27	88

## 2.1.8. Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle substitués

### 2.1.8.1. Généralités

Plusieurs méthodes de préparation ont été développées dans notre laboratoire mais également bien décrites dans la littérature. Les cas les plus fréquemment utilisés dans le cadre de ces travaux sont présentés ci-dessous.

Les éthyles ou méthyles 3-aminothiophènes-2-carboxylates substitués ont été utilisés pour la synthèse des systèmes hétérocycliques.

### 2.1.8.2. Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle par utilisation de sulfure de sodium et de bromoacétate d'éthyle.

L'utilisation de sulfure de sodium nonahydraté est bien décrite dans la littérature, en 1961 Gompper l'avait utilisé pour la synthèse qui porte toujours son nom «synthèse de Gompper» pour obtenir les intermédiaires S-alkylés qui après cyclisation de Thorpe-Ziegler aboutissent aux 3-aminothiophènes<sup>15,16</sup>.

Des synthèses similaires à celle de Gompper suivie par la cyclisation de Thorpe-Ziegler ont déjà été effectuées au laboratoire, en utilisant le N, N-diméthylformamide (DMF) comme solvant, la bromoacétate d'alkyle (Me, Et) et de l'alcoolate de sodium (méthanolate ou éthanolate de sodium) comme base<sup>1,8,37</sup>.

---

<sup>15</sup> Gompper, R. *Angew. Chem.* **1961**, 73, 537

<sup>16</sup> (a) Baron, H.; Remfry, F. G. P.; Thorpe, Y. F. J. *Chem. Soc.* **1904**, 85, 1726. (b) Ziegler K. et al.. *Ann. Chem.* **1933**, 504, 94

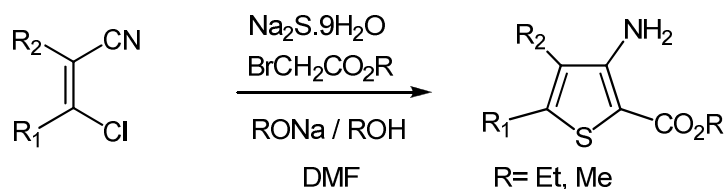
<sup>1</sup> Kirsch G. Thèse d'Etat, Université de Metz, 1982

<sup>8</sup> Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis*. **2002**, 8, 1096

<sup>37</sup> Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 7, 1027

## 2.1.8.2.1. Synthèse

Les 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles ont été préparés dans une synthèse en one pot à partir de  $\beta$ -chloroacrylonitrile, du sulfure de sodium nonahydraté, du bromoacétate d'alkyle et d'alcoolate de sodium (**Schéma 19**).

**Schéma 19**

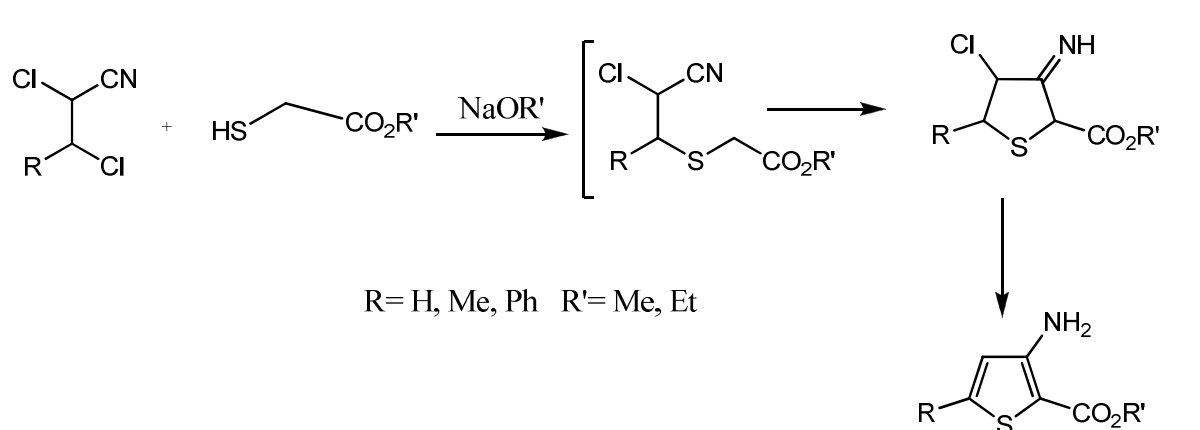
Cette méthode est l'une des méthodes que nous avons choisies d'appliquer aux  $\beta$ -chloroacrylonitriles pour la synthèse de nos hétérocycles car les matières premières sont disponibles.

### 2.1.8.3. Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles par utilisation de thioglycolates d'alkyle

La méthode décrite ci-dessus est ensuite étendue pour la réalisation de la condensation entre le thioglycolate d'alkyle et des  $\alpha$ -chloroacrylonitriles en présence d'alcoolate (**Schéma 19**) pour la synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates qui ont déjà servi comme produits de départ à des nombreuses molécules biologiquement actives.

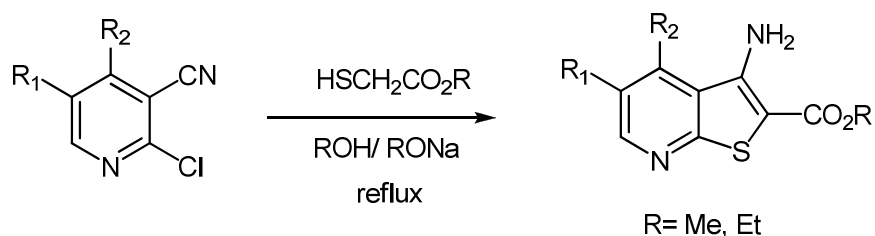
Le thioglycolate d'alkyle a été utilisé pour la première fois par Fiesselmann<sup>22</sup> en 1959.

**Le schéma 20** ci-dessous montre la description donnée par Fiesselmann à propos de la condensation d'un thioglycolate d'alkyle sur un 2,3-dihalogénopropionitrile en présence d'alcoolate de sodium pour obtenir des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles recherchés.



**Schéma 20**

Des travaux similaires à ceux de Fiesselmann ont été déjà réalisés au sein de notre laboratoire pour la synthèse de thiéno [2,3-*b*] pyridines<sup>43</sup> à partir de la condensation de 2-chloro-3-cyanopyridine avec de thioglycolate d'alkyle (**Schéma 21**).



**Schéma 21**

<sup>22</sup> H. Fiesselmann *Angew. Chem.* **1959**, 377

<sup>43</sup> Aadil, M. Kirsch, G. *phosphorus sulfur, and silicon* **1993**,82, 91.

D'autres équipes et notamment celle de Neidlein<sup>17</sup> et ses collaborateurs ainsi que celle de Mekheimer<sup>18</sup> ont fait des synthèses similaires.

Neidlein et coll ont décrit l'utilisation des thioglycolates d'alkyles sur le pyrimidine en présence d'une base comme le carbonate de sodium et comme solvant un mélange d'éthanol et de THF au reflux (**schéma 23**)

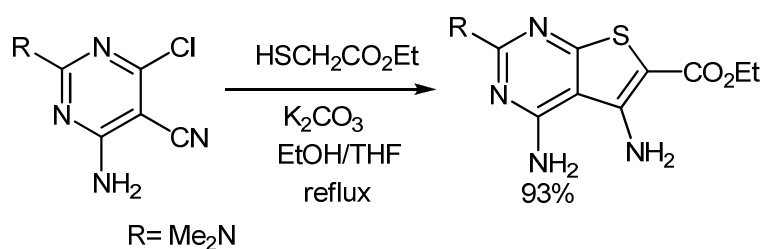


Schéma 22

Mekheimer avait décrit également la préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylate d'éthyle en utilisant les mêmes réactifs que Neidlein mais en modifiant uniquement la base en employant l'éthanolate de sodium à la place de carbonate de sodium (**schéma 23**)

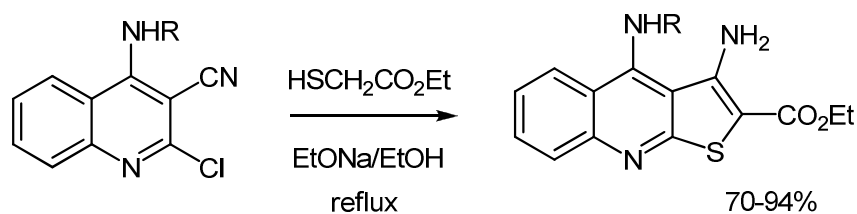


Schéma 23

<sup>17</sup> Z. Wang, R. Neidlein, C. Krieger *Synthesis* **2000**, 255.

<sup>18</sup> Mekheimer, R. A.; Ahmed, E. K.; El-Fahham, H. A.; Kamel, L. H. *Synthesis* **2001**, 97

En 1981, Gewald et coll.<sup>44</sup> ont décrit aussi la synthèse de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles en utilisant le  $\beta$ -chloro- $\alpha$ -cyanoacrylonitrile et thioglycolate d'éthyle dans l'éthanol en présence de carbonate de sodium (**Schéma 24**)

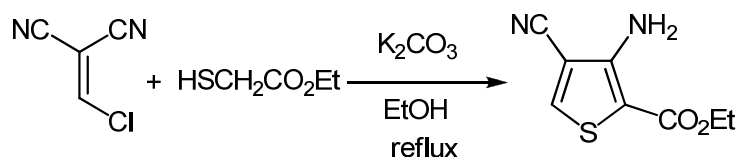


Schéma 24

Nous citons également une autre méthode qui a été utilisée pour la synthèse des 3-aminothiophènes ne présentant pas de substituant en position 5. Elle a été développée par Kirsch et al<sup>45</sup> au sein de notre laboratoire.

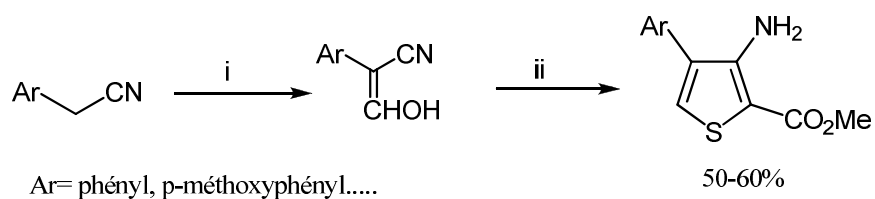


Schéma 25

Conditions et réactifs : (i)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{EtONa}$  / $\text{EtOH}$ , t.amb, 12h (ii)  $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{HCl}_{\text{con}}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 15 min,  $\text{MeOH}_{\text{abs}}$ / $\text{MeONa}$ , reflux, 15min

Pour notre cas la méthode de Mekheimer est une des méthodes que nous avons choisies d'appliquer aux  $\beta$ -chloroacrylonitriles utilisés essentiellement car les réactifs étaient disponibles

<sup>44</sup> K. Gewald, U. Hain, *Organische chemie und Biochimie* **1992**, 123, 455

<sup>45</sup> G. Kirsch, D. Cagniant, P. Cagniant *J. Heterocyclic Chem* **1982**, 19, 443.



Le schéma 26 décrit une méthode de synthèse de 3-aminothiophènes

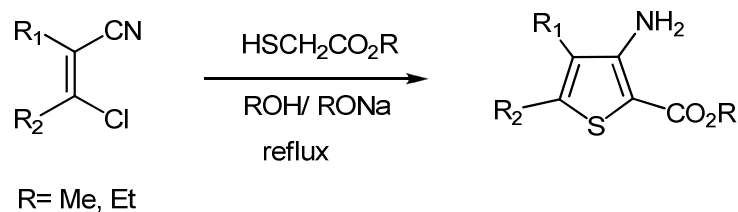


Schéma 26

Le schéma suivant présente le mécanisme de la réaction de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles.

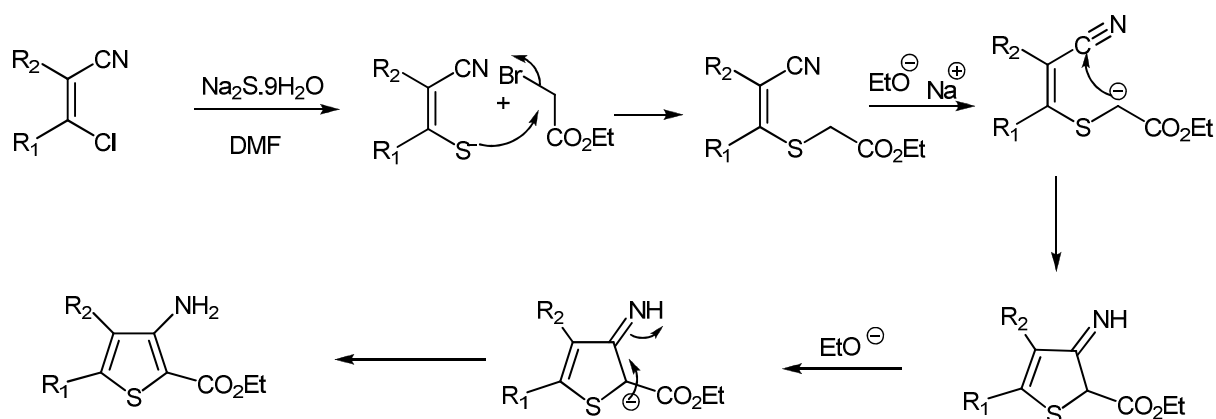


Schéma 27

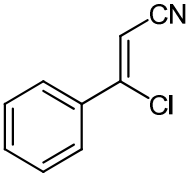
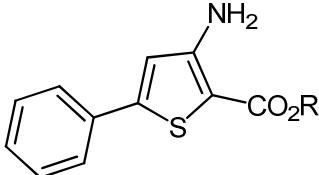
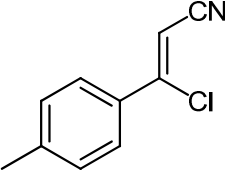
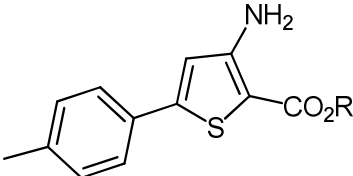
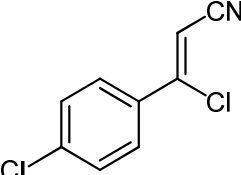
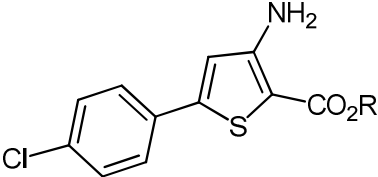
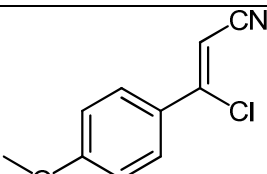
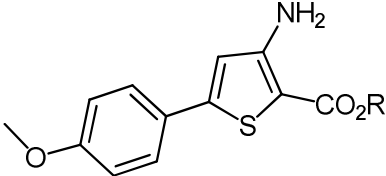
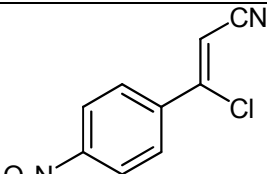
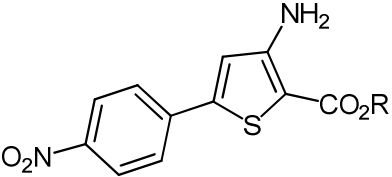
### 2.1.8.3.1. Synthèse

Le sulfure de sodium nonahydraté mis en suspension dans le DMF réagit sur le β-chloroacrylonitrile pour former le thiolate intermédiaire. Le thiolate réagit ensuite avec le bromoacétate d'éthyle et effectue une alkylation de Gompper. L'éthanolate de sodium permet ensuite la cyclisation de Thorpe-Ziegler pour conduire à l'obtention des thiophènes attendus. La synthèse a été étendue à la préparation des 3-amino-benzo[b]thiophène-2-carboxylates (**43**) à partir d'ortho-chlorobenzonitrile correspondant.

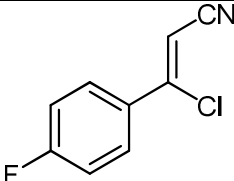
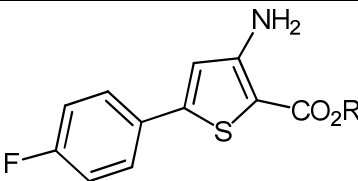
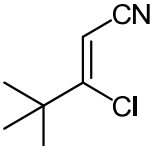
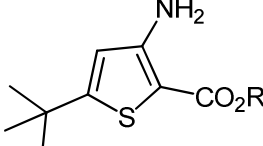
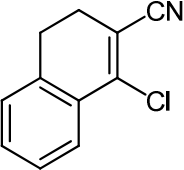
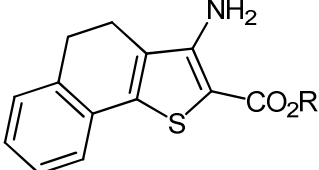
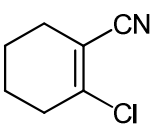
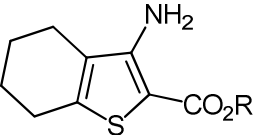
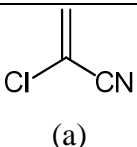
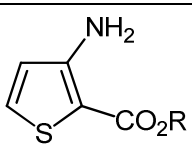
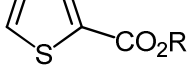
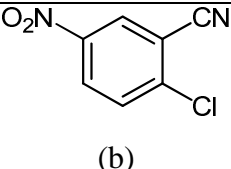
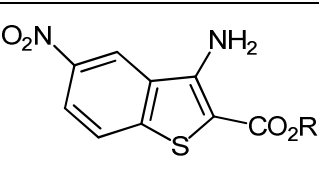
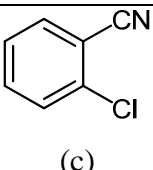
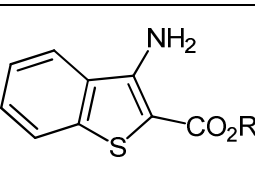
La méthode de préparation a été décrite dans la littérature<sup>46</sup>. Le composé (**44**) a été obtenu à partir de 2-chloro-benzonitrile par analogie de la méthode décrite par Beck<sup>46</sup>.

La méthode de Mekheimer nous a permis d'obtenir nos thiophènes suivants avec de bons rendements. L'ensemble de nos résultats est regroupé dans le tableau **4** suivant.

**Tableau 4: 3-Aminothiophène-2-carboxylate d'alkyle obtenus**

$\beta$ -Chloroacrylonitrile	Alkyle 3-aminothiophène-2-carboxylate	Composé	R	Rendement (%)
		<b>28</b> <b>29</b>	<b>Et</b> <b>Me</b>	74 83
		<b>30</b> <b>31</b>	<b>Et</b> <b>Me</b>	82 78
		<b>32</b> <b>33</b>	<b>Et</b> <b>Me</b>	85 67
		<b>34</b> <b>35</b>	<b>Et</b> <b>Me</b>	72 78
		<b>36</b>	<b>Et</b>	80

<sup>46</sup> Beck, R. J.; Yahner, J. A. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3440.

$\beta$ -Chloroacrylonitrile	Alkyle 3-aminothiophène-2-carboxylate	Composé	R	Rendement (%)
		<b>37</b>	<b>Et</b>	80
		<b>38</b>	<b>Et</b>	60
		<b>39</b>	<b>Et</b>	74
		<b>40</b>	<b>Et</b>	40
		<b>41</b>	<b>Et</b>	90
		<b>42</b>	<b>Me</b>	70
		<b>43</b>	<b>Me</b>	94
		<b>44</b>	<b>Me</b>	30

Remarque: Les nitriles (a), (b) et (c) sont accessibles commercialement.

#### 2.1.8.4. Conclusion

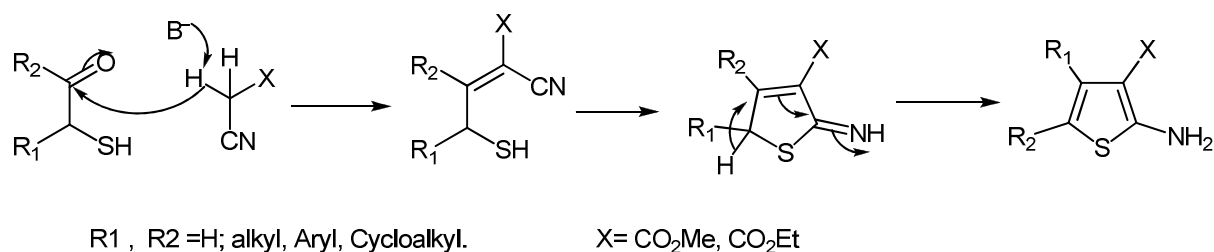
Les 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles (éthyle ou méthyle) ont été obtenus en 4 étapes à partir de cétones commerciales et ont donné des rendements globaux allant de 30 à 94 %. Ces composés ont été utilisés pour la synthèse de nos systèmes cycliques

### 2.1.9. Préparation des 2-amino-3-ester thiophènes substitués

La méthode la plus connue et la plus utilisée est celle qui a été décrite par Gewald et al.<sup>24</sup> Cette réaction conduit à la formation de 2-aminothiophènes présentant un groupement électro-attracteur en position 3 (comme les groupements cyano, ester, amide) et des groupements alkyles, aryles, cycloalkyles ou hétéroaryles en position 4 et 5. Les rendements sont généralement élevés, les temps de réaction plutôt courts et la procédure comprend une seule étape.

Dans la méthode initialement décrite par Gewald en 1965<sup>19</sup> un  $\alpha$ -mercaptoaldéhyde ou une  $\alpha$ -mercaptocétone sont traités avec un nitrile activé par la présence d'un groupement électro-attracteur en présence d'une base, comme la triéthylamine ou la pipéridine, utilisée en quantité catalytique. Le mécanisme fait intervenir une condensation de type Knoevenagel-Cope du nitrile activé sur la fonction  $\alpha$ -mercaptocarbonyle conduisant à la formation d'un  $\gamma$ -mercaptonitrile qui se cyclise pour former un 2-aminothiophène (**Schéma 28**).

#### 2.1.9.1. Mécanisme



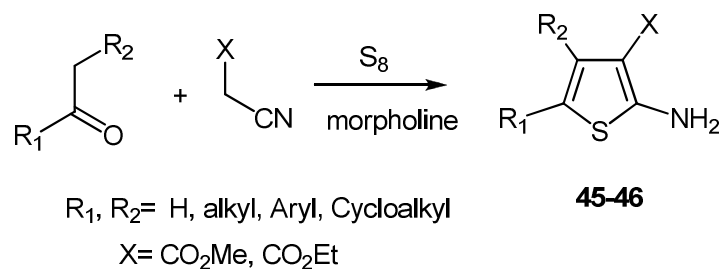
**Schéma 28**

Gewald a simplifié la méthode. Elle est présentée dans le **Schéma 29**. C'est une méthode « one-pot » entre une cétone, un nitrile activé, du soufre élémentaire et une base.

<sup>24</sup> K. Gewald ;U. Hain ; *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 455.

<sup>19</sup> K. Gevald *Chem. Ber.* **1965**,98,3571.

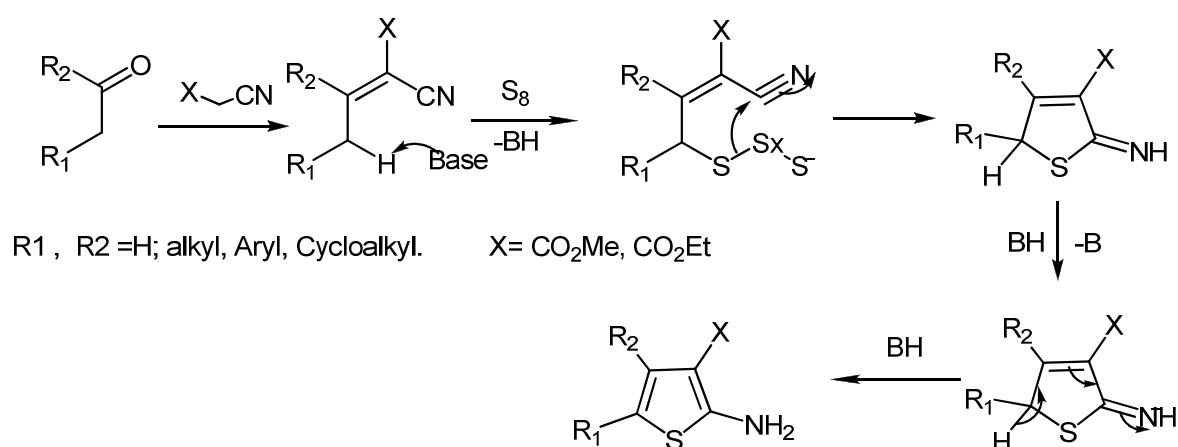
**Le schéma général de synthèse.**



### Schéma 29

Le **Schéma 30** décrit le mécanisme de cette réaction. Cela commence par une étape de condensation de type Knoevenagel-Cope du nitrile activé sur une cétone puis le carbanion formé à l'aide d'une base peut attaquer le soufre  $S_8$ . Cela entraîne la formation d'un composé intermédiaire qui se cyclise ensuite et ainsi le composé recherché est obtenu en deux étapes.

Mécanisme



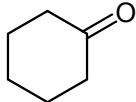
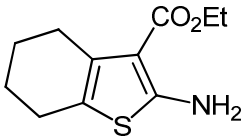
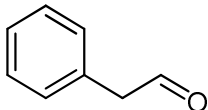
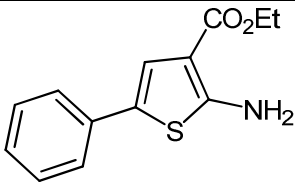
### Schéma 30

## 2.1.9.2. Synthèse

La méthode de Gewald a permis d'obtenir les 2-aminothiophènes (**45-46**) avec d'excellents rendements.

La synthèse a été effectuée dans la méthode classique en « one pot » par traitement de cétone ou d'aldéhyde avec du cyanoacétate d'éthyle en présence de fleur de soufre et en utilisant la morpholine comme base.

**Tableau 5: 2-Aminothiophène-3-carboxylates obtenus**

Cétones de départ	2-Aminothiophène-3-carboxylate d'éthyle	Composé	Rendement (%)
		<b>45</b>	87
		<b>46</b>	94

## 2.1.9.3. Conclusion

Les méthodes utilisées nous ont permis d'obtenir les aminothiophènes avec succès.

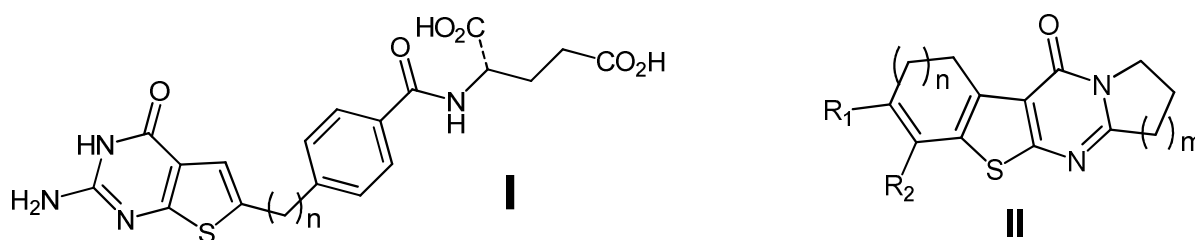
Les aminothiophènes synthétisés ci-dessus seront des produits précurseurs pour nos différents polyhétérocycles. Ils vont constituer le point de départ de tous les composés comme indiqué dans le **schéma 2**.

## 2.2. Synthèses des thiéno [3,2-d] pyrimidinones

### 2.2.1. Etude bibliographique

Les quinazolinones et ses analogues thiéno [2,3-d] pyrimidinones sont bien connues dans la littérature, soit pour être des agents inhibiteurs des cancers, soit des intermédiaires pour la synthèse d'autres polyhétérocycles. Ces composés ont été étudiés et développés dans le cadre de différents projets pharmaceutiques. Ils peuvent avoir des activités antivirales<sup>47</sup>, anticancéreuse<sup>48</sup>.

Le composé (I) ci-dessous par exemple joue un rôle d'agent antifolate (antibactérien, anticancéreux en général). Le composé(II) est aussi décrit dans la littérature comme un agent potentiel pour la lutte contre le cancer du sein. Le laboratoire s'est également intéressé à la synthèse de ce type de composés. Ainsi des composés de formule générale III ont été préparés récemment<sup>49</sup>



Ces deux molécules ont des propriétés anticancéreuses<sup>47,48</sup>.

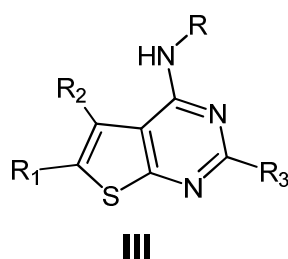


Figure 5 : Thiéno pyrimidinones<sup>49</sup>.

<sup>47</sup> Deng ,Y.; Zhou, X.; Desmoulin, K. S.; Wu,J.; Cherian, C.; Hou, Z.; Matherly, H. L.; Gangjee, A. *J.Med. Chem.* **2009**, 52, 2940–2951

<sup>48</sup> Karkola, S.; Lilienkampf, A.; Wähälä, K. *ChemMed.Chem.* **2008**, 3, 461

<sup>49</sup> Chen, B.; Perspicace, E., Hesse, S.; Kirsch, G. *Synthesis*, **2010**, 2413-2418

Dans cette partie ci-dessous nous allons nous intéresser à la synthèse des dérivés des thiéno[3,2-*d*]pyrimidinones à savoir successivement les aminothiéno[3,2-*d*]pyrimidinones, les thiéno[3,2-*d*]pyrimidinones et les benzothiéno[3,2-*d*]pyrimidinones.

Dans un premier temps nous allons étudier la synthèse des aminothiéno[3,2-*d*]pyrimidinones et puis dans la seconde partie, celles des thiéno[3,2-*d*]pyrimidinones et des benzothiéno[3,2-*d*]pyrimidinones.

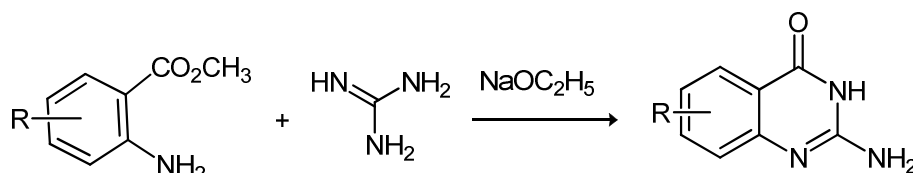
### 2.2.2. Préparation des 2-aminothiéno [3,2-*d*] pyrimidinones

Les aminoquinazolinones et leurs analogues aminothiénoypyrimidinones sont bien décrites dans la littérature. Certaines de ces molécules ont été déjà étudiées et évaluées pour leurs activités biologiques et d'autres se sont révélées comme des intermédiaires essentiels. C'est le cas des composés présentés dans la **figure 5** du paragraphe précédent (**I, II**)<sup>47, 49</sup>,

Les aminothiénoypyrimidinones décrites jusqu'à présent dans la littérature appartiennent généralement à une seule famille à savoir les aminothiéno [2,3-*d*]pyrimidinones.

La méthode de synthèse de ces hétérocycles est déjà bien développée dans la littérature<sup>50</sup> (**schéma 31**).

Quant aux systèmes [3,2-*d*], ils ne sont pas encore bien décrits dans la littérature.



**Schéma 31**

<sup>48</sup> Deng, Y.; Zhou, X.; Desmoulin, K. S.; Wu, J.; Cherian, C.; Hou, Z.; Matherly, H. L.; Gangjee, A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2940–2951

<sup>49</sup> Chen, B.; Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G. *Synthesis*, **2010**, 2413–2418



Les amino-4(3H)-quinazolinones ont montré des activités biologiques telles que les activités anti-hypertensives. Ces composés étaient aussi des précurseurs pour d'autres molécules comme les 2-chloro-4-(3H)-quinazolines qui peuvent être eux même des intermédiaires pour la synthèse des 4-(arylamino) quinazolines. Ces 4-(arylamino)quinazolines décrit par Robert et al.<sup>50</sup> se sont révélées intéressantes pour leur activité inhibitrice de la gastrite (**schéma 32**)

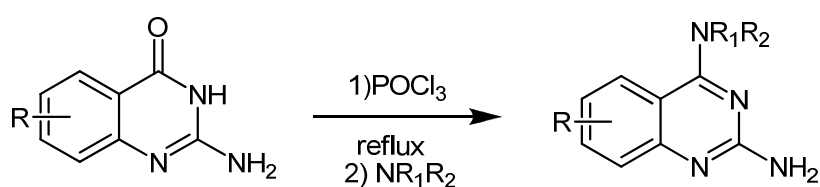


Schéma 32

Le **schéma (33)** suivant nous décrit également une méthode de synthèse à partir de 2-aminothiophène-3-carboxylate<sup>51</sup>.

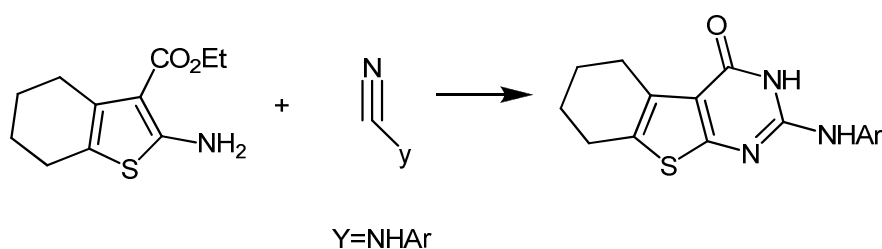


Schéma 33

Une méthode de préparation de 3H-thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-one<sup>52</sup> a été développée au laboratoire. Une comparaison de la synthèse en condition classique ou par irradiation micro-onde a été réalisée.

<sup>50</sup> Ife, R. J.; Brown, H.T.; Blurton, P.; Keeling, D. J.; Leach, C. A.; Meeson, M. L.; Persons, M. E.; Theobald, C. J. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2763-2773

<sup>51</sup> C.J. Shishoo; M. B. Devani; U. S. Pathak; S. Ananthan; V. S. Bhadti; G. V. Ullas; K, S. Jain; I. S. Rathod; D.S. Talati; N. H. Doshi; *J.heterocyclic. Chem.* **1984**, 21, 375

<sup>52</sup> Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedron letters*; **2007**, 48, 5261-5264

Le schéma 34 décrit une méthode de synthèse de 3H-thiéno [2,3-d]pyrimidin-4-one

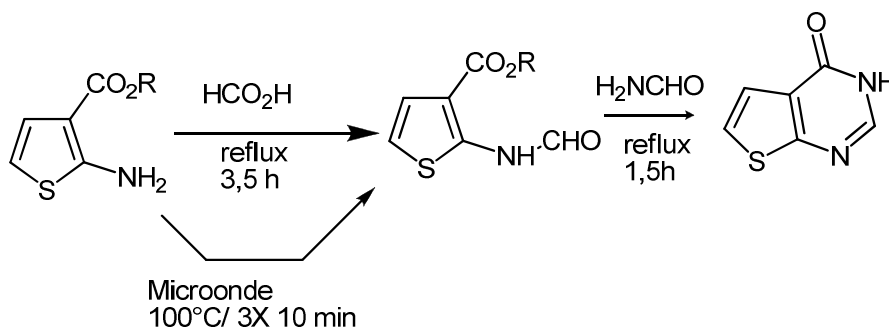


Schéma 34

La figure 6 donne la structure générale des molécules ciblées.

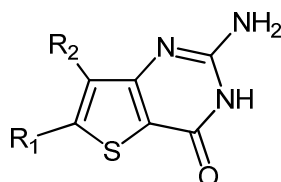


Figure 6 : Aminothiéno [3,2-d] pyrimidinone

L'analyse rétrosynthétique (schéma 35) nous a indiqué les réactifs de départ à utiliser.

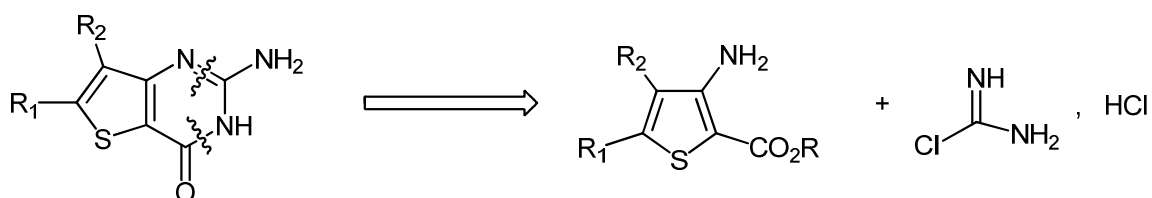
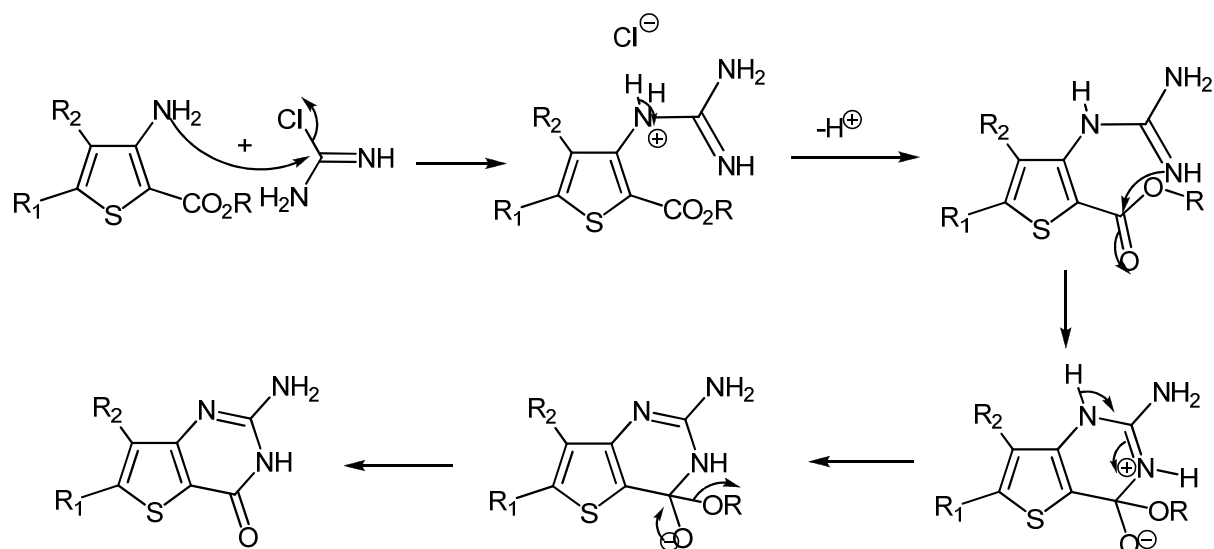


Schéma 35

Le mécanisme de la réaction est donné dans le **schéma 36**

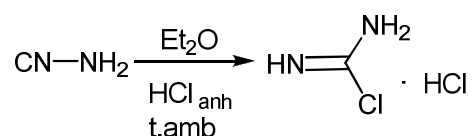


**Schéma 36**

#### 2.2.2.1. Synthèse

Notre objectif a consisté alors en l'obtention de cette nouvelle série de 2-aminothiéno [3,2-*d*] pyrimidin-4-one. Les thiophènes de départ étant disponibles, nous avons préparé le chlorhydrate de chloroformamide.

La méthode de synthèse décrite<sup>53</sup> utilise l'action de HCl gaz sur la cyanamide en milieu étheré. Le produit précipité est séparé par filtration et le rendement est quantitatif (>95%) (**Schéma 37**)



**Schéma 37**

La condensation des aminothiophènes avec le chlorhydrate de chloroformamide est faite en présence de diméthylsulfoxyde à 140°C pendant 4h<sup>53</sup>. Le produit est isolé par filtration (**schéma 38**)

<sup>53</sup> Elisa ,A. Henderson, Vassilios, B.; Davinder, S.; Theti.,B;; Stuart ,C.; Wilson, Rainer, C.; Ann ,L. Jackmanb; *Bioorg&. Med. Chem.* **2006**, 14; 5020–5042.

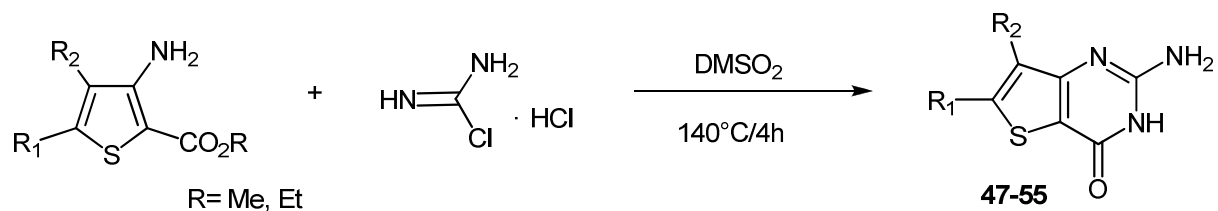

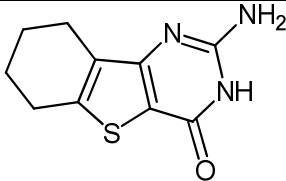
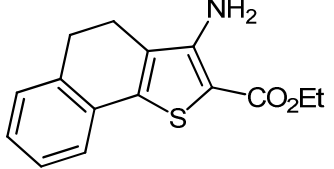
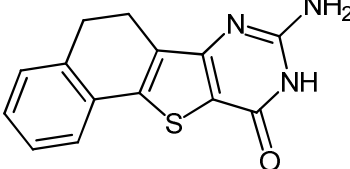
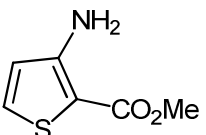
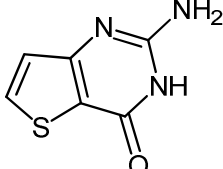
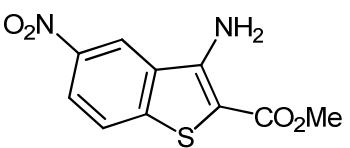
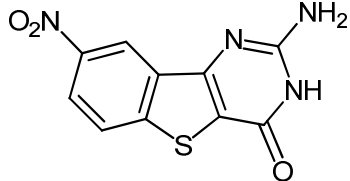


Schéma 38

Nous avons ainsi préparé 9 nouveaux composés qui sont présentés dans le **tableau 6** avec des rendements allant de 30 à 90%.

Tableau 6: 2-Aminothiéno [3,2-d] pyrimidinones obtenues

Thiophènes	2-Aminothiéno [3,2-d] pyrimidinones	Composé	Rendement (%)
		<b>47</b>	40
		<b>48</b>	57
		<b>49</b>	40
		<b>50</b>	45
		<b>51</b>	67

Thiophènes	2-Aminothiéno [3,2-d] pyrimidinones	Composé	Rendement (%)
		<b>52</b>	52
		<b>53</b>	86
		<b>54</b>	30
		<b>55</b>	90

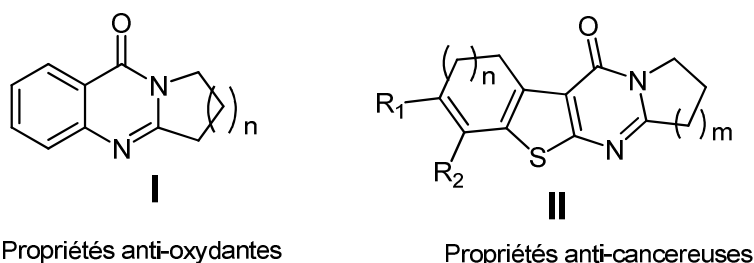
### 2.2.3. Préparation d'analogues de 2,3-polyméthylène-4(3H)-quinazolinones

#### 2.2.3.1. Etude bibliographique

Un grand nombre de quinazolinones ont été isolées à partir des plantes et de micro-organismes puis synthétisées en vue d'établir leurs activités pharmacologiques<sup>49</sup>.

Des analogues de 2,3-polyméthylène-4(3H)-quinazolinones comme les thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones sont déjà été décrites dans la littérature et certains de ces composés se sont montrés potentiellement actifs<sup>54</sup> en développant des propriétés anti-oxydantes.

La figure 7 suivante nous donne les différents exemples.



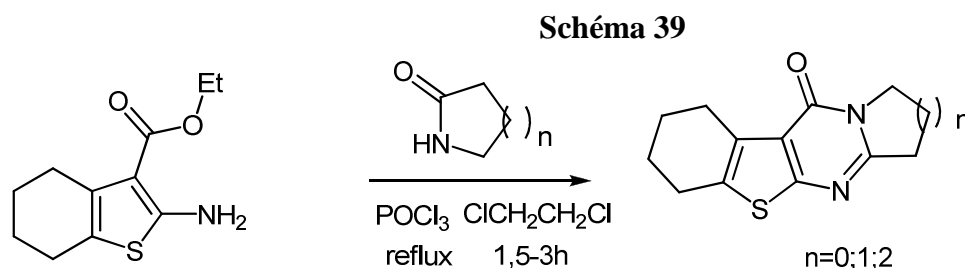
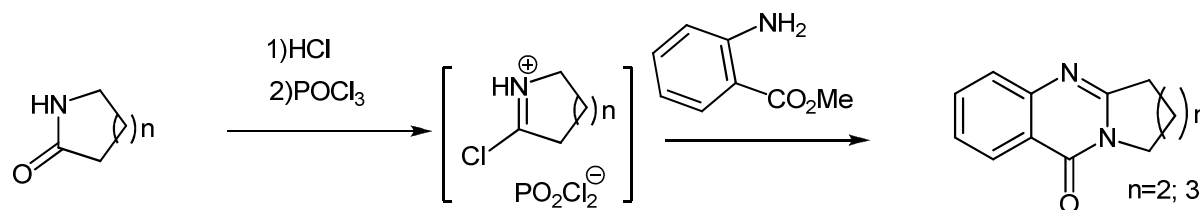
**Figure 7** : Analogues de thiénylpyrimidinone à activité anticancéreuse ou anti oxydante

La littérature ne nous donne pas d'informations sur la synthèse et l'activité des thiéno [3,2-*d*] pyrimidinones et benzothiéno [3,2-*d*] pyrimidinones.

<sup>49</sup> Karkola, S.; Lilienkampf, A.; Wähälä, K. *Chem.Med.Chem.* **2008**, 3, 461

<sup>54</sup> Oural ; Morris ; Hanford ; Adams ; *JACSAT* ; *J. A.Chem. Society* ; 57 ; **1935**; 951-953

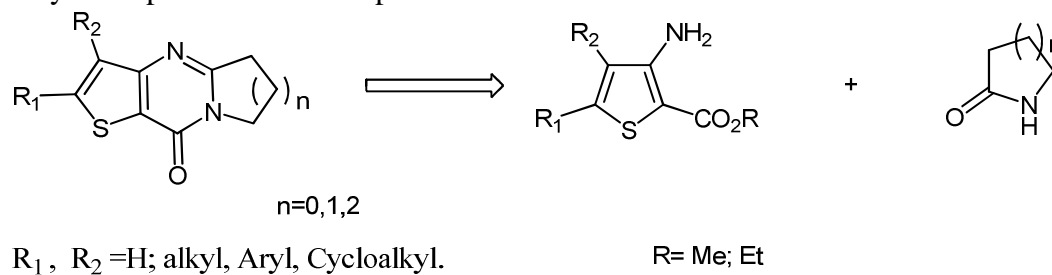
Des quinazolinones et des thiéno[2,3-d]pyrimidinones sont décrites par condensation en présence de  $\text{POCl}_3$ , de lactames sur des anthranilates ou analogues thiophéniques<sup>55,56</sup> (Schémas 39 et 40)



Nous nous inspirons de ces exemples, pour effectuer la synthèses de thiéno[3,2-d]pyrimidinones et benzothiéno[3,2-d]pyrimidinones. La retrosynthèse est présentée par le schéma 41 ci-dessous.

### 2.2.3.2. Analyse rétrosynthétique

Une analyse simple nous amène à prévoir la condensation.



<sup>55</sup> Seok, L. E. ; Park, J.; Jahng, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1883–1886

<sup>56</sup> Waehaelae, K.; Lilienkamp, A.; Alho, S.; Huhtinen, K.; Johansson, N.; Koskimies, P.; Wihko, K. *PCT Int. Appl.* **2004**, 70.

L'analyse rétrosynthétique (schéma 41) nous a informé la méthodologie de synthèse des thiéno[3,2-*d*]pyrimidinones et les benzothiéno[3,2-*d*]pyrimidinone envisagées.

Le mécanisme proposé pour cette condensation est donné dans le schéma 42

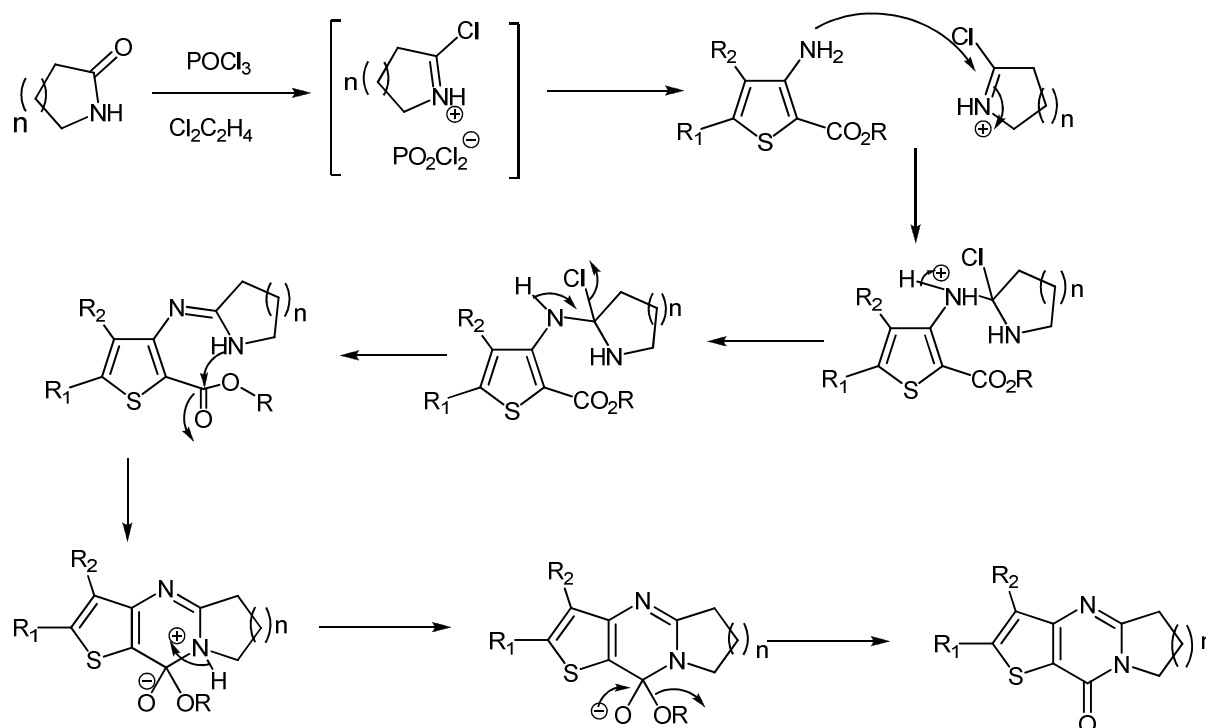


Schéma 42

### 2.2.3.3. Synthèse

L'utilisation et l'élaboration des lactames sont décrites dans la littérature<sup>57, 58</sup> et certains parmi eux sont disponibles commercialement. C'est le cas de  $\delta$ -valérolactame, le  $\epsilon$ -caprolactame et de la pyrrolidinone, mais d'autres comme la 3,4-dihydro-2-(1H) quinolinone doivent être synthétisés.

<sup>57</sup> Jaén, J. C.; Gregor, E. V.; Lee, C.; Davis, R.; Emmerling, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 737-742

<sup>58</sup> Kamel, A.; Shankaraiah, N.; Devaiah, V.; Reddy, L. K. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 9025-9028



Les lactames commerciaux sont directement condensés avec les 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles ou les 3-aminobenzothiophène-2-carboxylates d'alkyles en présence de 1,2-dichloroéthane et d'oxychlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant une durée comprise entre 1h30 et 3h (schémas 43 & 44).

Les résultats sont dans les tableaux (7 et 8) :

Le schéma 43 décrit la synthèse des thiéno[3,2-d]pyrimidinones

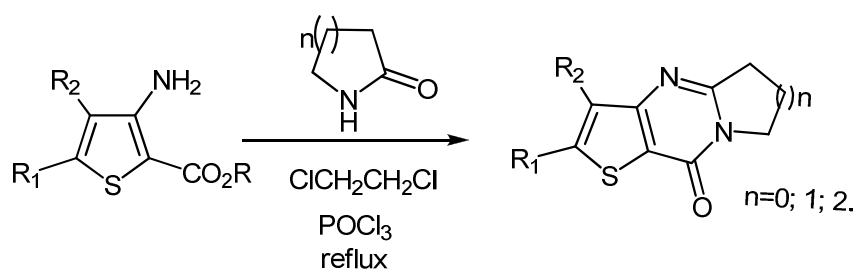


Schéma 43

Tableau 7: Thiéno[3,2-d]pyrimidinones obtenues

Thiophènes	Thiéno[3,2-d]pyrimidin-10(6H)-ones	Composé	Rendement (%)
		56	77
		57	60
		58	69
		59	50

Thiophènes	Thiéno[3,2-d]pyrimidin-10(6H)- ones	Composé	Rendement (%)
		<b>60</b>	68
		<b>61</b>	50
		<b>62</b>	60
		<b>63</b>	66
		<b>64</b>	63
		<b>65</b>	30
		<b>66</b>	42
		<b>67</b>	51

Les benzothiéo [3,2-*d*]pyrimidinones ont été préparées de la même manière que les thiéo [3,2-*d*]pyrimidinones (**Schéma 44** et **tableau 8**)

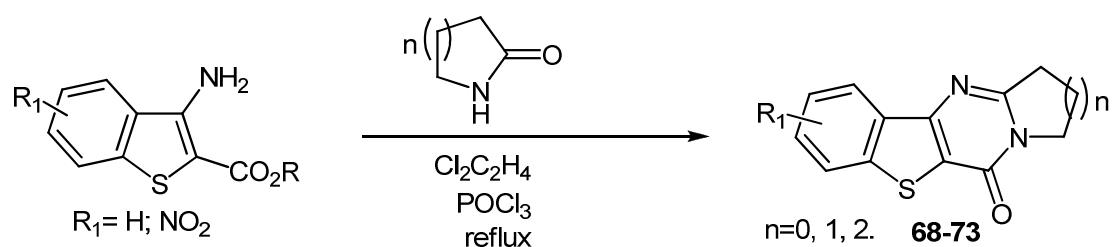


Schéma 44

Tableau 8: Préparation des benzothiéo[3,2-*d*]pyrimidinones

Benzothiophènes	Benzothiéo[3,2- <i>d</i> ]pyrimidin-10(6H)-one	Composé	Rendement(%)
		<b>68</b>	56
		<b>69</b>	36
		<b>70</b>	55
		<b>71</b>	88
		<b>72</b>	60
		<b>73</b>	93

La condensation avec la 3,4-dihydro-2-(1H) quinolinone ayant été envisagée, nous avons synthétisé cette dernière. L'élaboration de 3,4-dihydro-2-(1H) quinolinone fait intervenir le réarrangement de Beckmann (**schéma 45**)

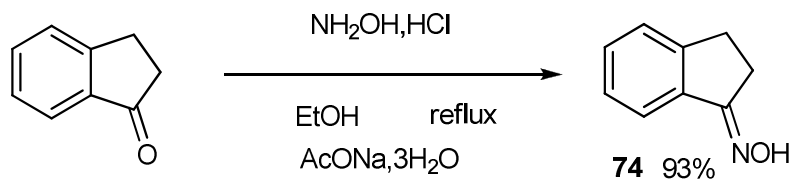


Schéma 45

Le réarrangement de Beckmann a été souvent indiqué comme une transformation indispensable pour le passage des cétoximes cycliques aux lactames correspondants. Cette procédure se fait en présence des catalyseurs acides.

Nous avons fait d'abord la synthèse de l'oxime intermédiaire à partir de l'indanone commerciale.

Il existe plusieurs méthodes pour transformer l'oxime en amide ou en lactame.

Le passage direct de l'oxime au lactame est un peu difficile, Torisawa et coll<sup>59</sup> ont réussi à développer une synthèse en utilisant le tosylate de l'oxime en présence d'halogénure d'aluminium ou de zinc ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ).

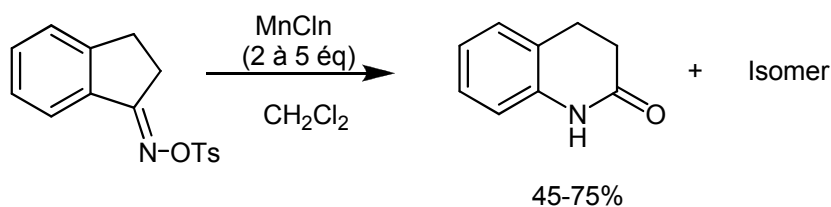


Schéma 46

<sup>59</sup> (a) Torisawa, Y. ; Nishi, T. ; Minamikawa, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 387-390 (b) Torisawa, Y. ; Nishi, T. ; Minamikawa, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 2205-2209

Nous avons décidé de réaliser une transformation directe à partir de l'oxime. Pour cela nous avons fait différents essais en jouant sur le catalyseur et le solvant utilisé:

- Dans le premier essai, nous avons employé un mélange acide sulfurique/eau, chauffé à 120°C, au bout de plusieurs heures, nous avons constaté qu'aucune transformation ne s'était produite.
- Un second essai avec  $MgCl_2/MeCN$  a également échoué
- De même qu'un essai avec le TCT (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine)<sup>60</sup> en présence de DMF
- Le quatrième essai avec TCT<sup>61</sup> et TFA (acide trifluoroacétique) en présence de toluène à 70°C, a donné le produit attendu avec 62%.

L'oxime a été ainsi transformé en 3,4-dihydro-2-(1H) quinolinone grâce au réarrangement de Beckmann.

Le schéma 47 présente la méthode de synthèse de 3,4-dihydro-2-(1H) quinolinone.

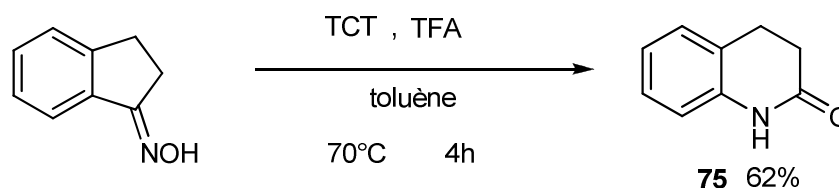


Schéma 47

La condensation entre la 3,4-dihydro-2-(1H) quinolinone et les 2-ester-3-aminobenzothiophènes a donné une nouvelle série de thiéno[3,2-d]pyrimidinones avec des rendements allant de 47 à 57% (schéma 48).

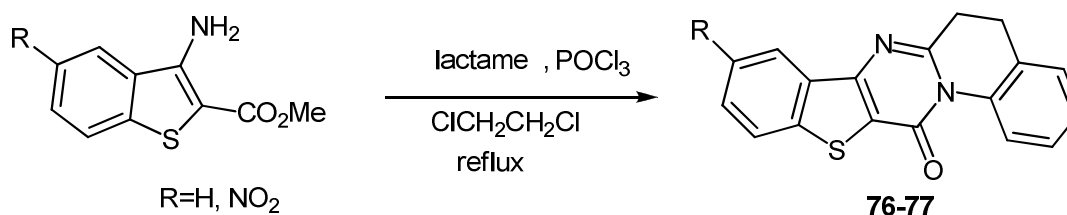
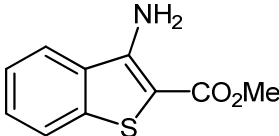
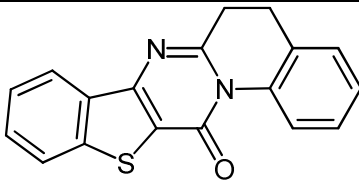
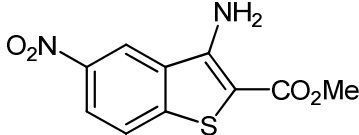
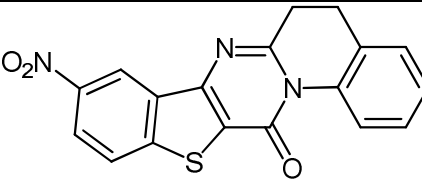


Schéma 48

<sup>60</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272-6274

<sup>61</sup> Hashimoto, M.; Obora, Y.; Ishii, Y. *Org. Process Research & Development*, **2009**, *13*, 411-414

Tableau 9: Préparation de benzothiéo[3',2':4,5]pyrimido [1,2-a]quinolin-13-one

Benzothiophènes	Thiéno[3,2-d]pyrimidinone	Composé	Rendement (%)
		<b>76</b>	47
		<b>77</b>	57

## 2.2.3.4. Conclusion

La condensation des lactames avec des dérivés thiophéniques ou benzothiophéniques conduit à des composés polycycliques contenant un atome d'azote appartenant à deux cycles

## 2.2.3.5. Synthèse des amino[1]benzothiéo[3,2-d]pyrimidinones

Ayant à notre disposition différents dérivés nitrés, nous avons décidé de les réduire en dérivés aminés.

La réduction du NO<sub>2</sub> en NH<sub>2</sub> a été largement décrite dans la littérature. Parmi celle-ci une méthode décrite par Richard et al<sup>62</sup> nous semblait appropriée

Suite à des tests séquentiels de nombre d'équivalent de catalyseur (SnCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O) en présence de DMF à température ambiante, le produit a été obtenu avec des rendements allant de 44 à 52%.

<sup>62</sup> Richard D. Carpenter, Kit S. Lam, Mark J. Kurth *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 284-287

Le schéma 49 décrit la synthèse des aminobenzothiéo [3,2-*d*]pyrimidinones et le résultat est présenté dans le tableau 10

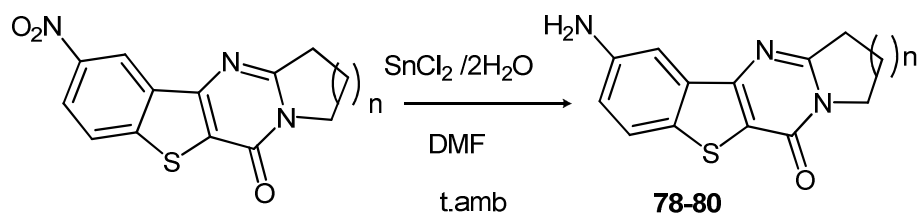


Schéma 49

Tableau 10: Préparation de aminobenzothiéo[3,2-*d*]pyrimidinones

Nitrobenzo	Thiéo[3,2- <i>d</i> ]pyrimidin-10(6H)-one	Composé	Rendement(%)
		<b>78</b>	50
		<b>79</b>	44
		<b>80</b>	52

#### 2.2.1.1. Conclusion

Nous avons synthétisé de nouveaux aminothiéo[3,2-*d*]pyrimidinones, les thiéo[3,2-*d*]pyrimidinones et benzothiéo[3,2-*d*]pyrimidinones avec succès. Ces molécules pourront être utilisées comme des intermédiaires pour les synthèses des nouveaux polyhétérocycles développant d'avantage des activités biologiques.

L'ensemble des composés obtenus dans la section (2.2.3) a été testé pour l'inhibition de HSD-1 mais les résultats sont négatifs.

## 2.3. Synthèse des analogues de benzimidazol[2,1-b]quinazolin-12(5H)-one

### 2.3.1. Etude bibliographique

Plusieurs méthodes de synthèse des benzimidazol [2,1-b] quinazolin-12(5H)-ones sont décrites dans la littérature<sup>63</sup>.

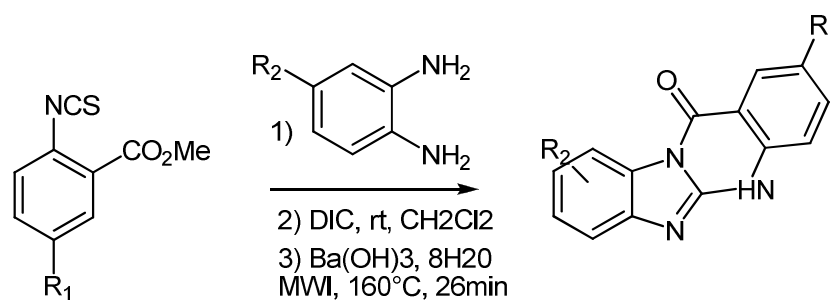
Les dérivés benzimidazol[b]quinazolines sont décrits dans la littérature et se sont avérés potentiellement actifs notamment comme agents anti-tumoraux<sup>64</sup> et immunosuppresseurs<sup>62</sup>

**La figure 8** donne des exemples des composés décrits dans la littérature et ayant des activités anti-tumorales.



**Figure 8:** benzimidazol[b]quinazolinones biologiquement actifs.

A notre connaissance, aucune publication n'existe sur les analogues thiophéniques. Les dérivés **de la figure 8** ont été préparés respectivement à partir d'aryl isothiocyanate et acide o-bromobenzoïque<sup>65</sup>.



**Schéma 50**

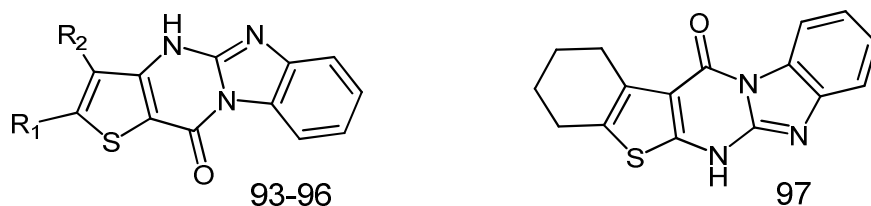
<sup>63</sup> W.H.W. Lunn ; R. W. Harper ; R. L. Stone; *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 1069-1071

<sup>62</sup> Richard D. Carpenter, Kit S. Lam, Mark J. Kurth *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 284-287

<sup>64</sup> L. Dalla Via; O. Gia; S. Marcianni Magno; A. Da Settimo; A. Maria Marini; G. Primofiore; F. Da Settimo; S. Salerno, *Il Farmaco*, **2001**, 56, 159-167.

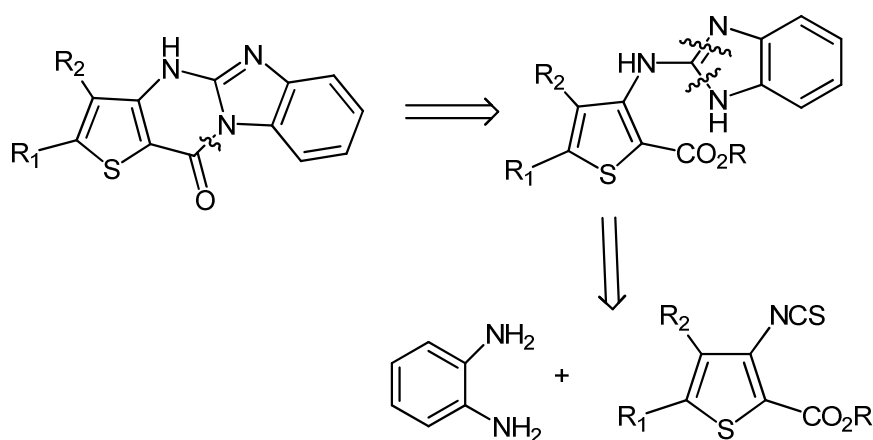


Nous avons transposé cette méthode de préparation aux analogues thiophéniques 93-96 et 97 de la **figure 9**.



**Figure 9** : Analogues des benzimidazol[b]quinazolinones

### 2.3.2. Analyse rétrosynthétique



**Schéma 51**

D'après la rétrosynthèse (**Schéma 51**) les dérivés isothiocyanates sont les produits de départ nécessaires. Ceci est valable pour la substitution en 2 ou en 3 du thiophène.

Dans un premier temps nous allons préparer les isothiocyanates.

### 2.3.3. Synthèse des 3 ou 2- isothiocyanothiophène-2 ou 3-carboxylate d'alkyles

Plusieurs méthodes de synthèse des isothiocyanates sont décrites dans la littérature <sup>65,66,67,68</sup>.

**Les schémas 52 et 53** illustrent la synthèse des isothiocyanates.

La réaction du thiophosgène sur l'amine en présence d'une base donne directement accès aux isothiocyanates.

<sup>65</sup> Gütschow, M.; Kuerschner, L.; Neumann, U.; Pietsch, M.; Löser, R.; Koglin, N.; Eger, K. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5437-5447.

<sup>66</sup> A. Santagati; J. Longmore; S. Guccione; T. Langer; E. Tonnel; M. Modica; M. Santagati; L. Monsù Scolaro; F. Russo; *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 973-985

<sup>67</sup> Mukerjee, A. K.; Ashare, R. *Chem. Rev.* **1991**, 91 (1), 1-24

<sup>68</sup> Dolman, S. J.; Wong, R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3969-3971

Les schémas 52 et 53 illustrent la littérature citée ci-dessus

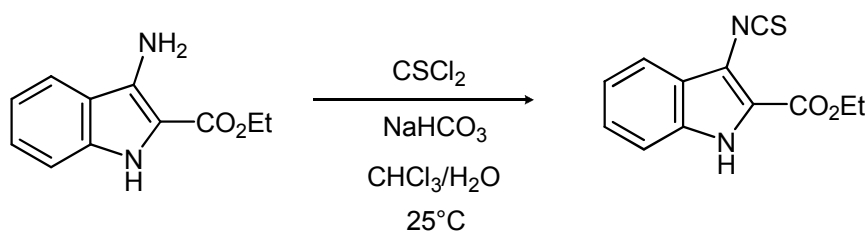


Schéma 52

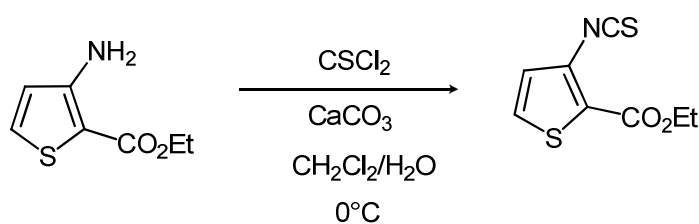
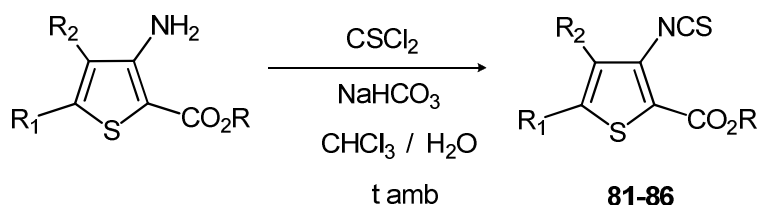


Schéma 53

### 2.3.3.1. Synthèse des dérivés d'isothiocyanates

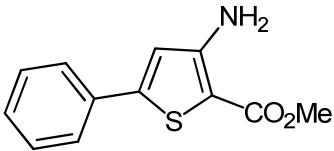
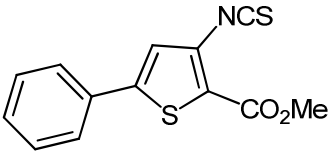
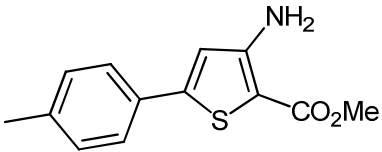
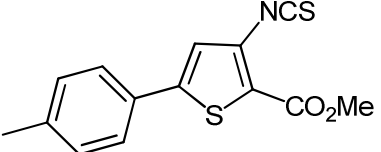
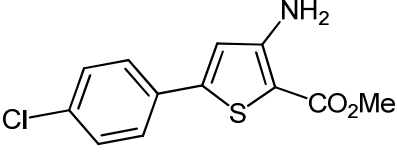
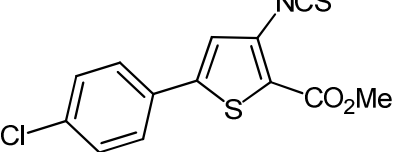
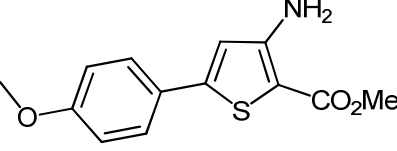
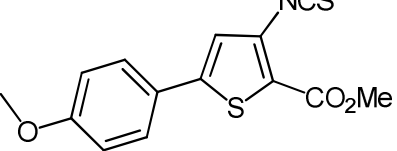
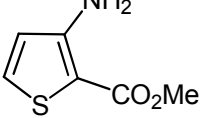
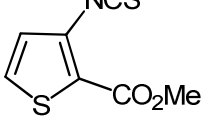
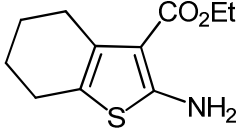
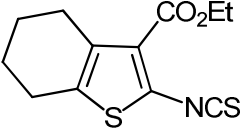


81-86

Schéma 54

Pour la préparation des isothiocyanates, nous avons utilisé le thiophosgène en présence de  $\text{NaHCO}_3$  dissous dans mélange d'eau et de chloroforme (1/2) à température ambiante pendant environ deux heures (schéma 54). Les isothiocyanates sont obtenus avec de bons rendements allant de 82 à 98%. Les résultats sont présentés dans le **tableau 11**

Tableau 11: Les résultats obtenus à partir des aminothiophènes carboxylates d'alkyles.

Thiophènes	3 ou 2- Isothiocyanothiophène-2 ou 3-carboxylate d'alkyles	Composé	Rendement (%)
		<b>81</b>	81
		<b>82</b>	98
		<b>83</b>	92
		<b>84</b>	90
		<b>85</b>	90
		<b>86</b>	90

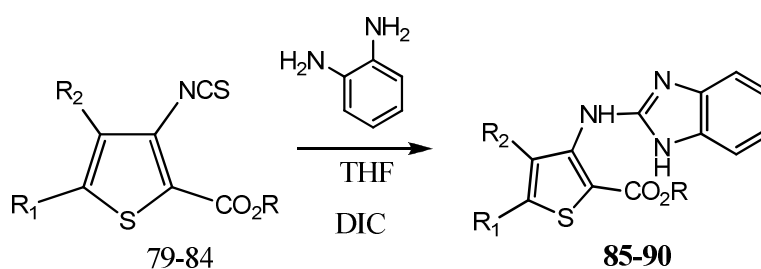
### 2.3.4. Synthèse des thiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-11(4H)-ones

Les dérivés sont préparés en deux étapes. Dans un premier temps, la réaction entre la diamine et les isothiocyanates conduit à la formation de benzimidazoles qui par cyclisation conduisent à la molécule cible.

#### 2.3.4.1. Accès aux benzimidazoles

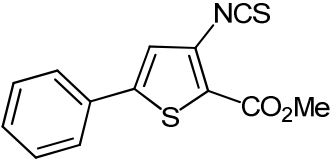
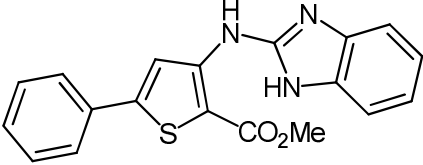
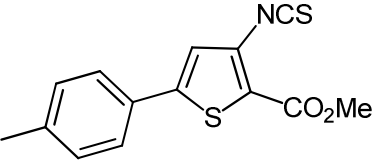
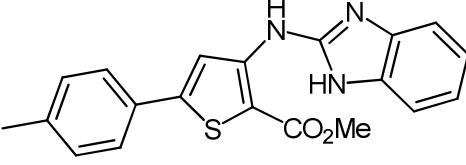
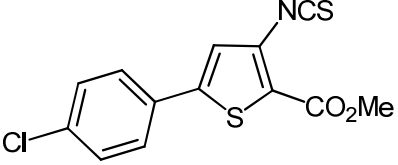
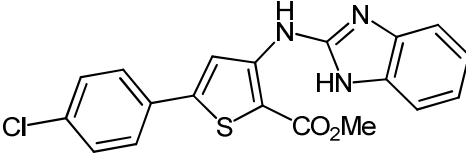
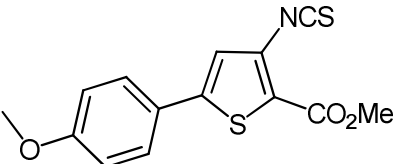
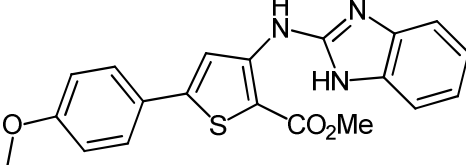
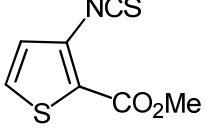
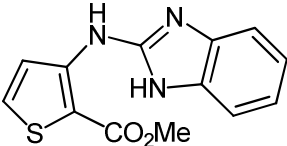
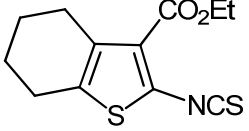
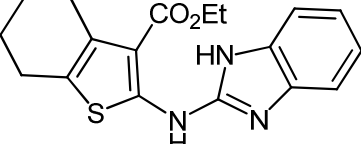
La synthèse des composés intermédiaires résulte de la condensation entre les isothiocyanates et d'o-phénylènediamine en présence d'un catalyseur comme le DCI (diisopropylcarbodiimide) ou le DCC (dicyclohexylcarbodiimide) dans le THF (**Schéma 55**). La réaction a duré environ 24 heures et les rendements sont moyens. Le résultat est présenté au **tableau 12**.

Le **schéma** général de synthèse:



**Schéma 55**

**Tableau 12: Les alkyle 3-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-5-(4-substitué)-2-thiophène carboxylates obtenus:**

3 ou 2- Isothiocyanothiophène-2 ou 3-carboxylate d'alkyle	Alkyle 3-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-5-(4-substitué)-2-thiophène carboxylates	Composé	Rendement(%)
		<b>87</b>	52
		<b>88</b>	60
		<b>89</b>	50
		<b>90</b>	63
		<b>91</b>	69
		<b>92</b>	70

## 2.3.4.2. Cyclisation des benzimidazoles

La cyclisation a été faite en présence de l'hydroxyde de barium dans un mélange eau-dioxane.

La réaction a été effectuée sous irradiation micro-onde<sup>62</sup>.

La cyclisation avec les carboxylates en position 2 ou 3 a été réalisée de la même manière (**Schéma 56 et 57**).

Les rendements sont reportés dans le **tableau 13**

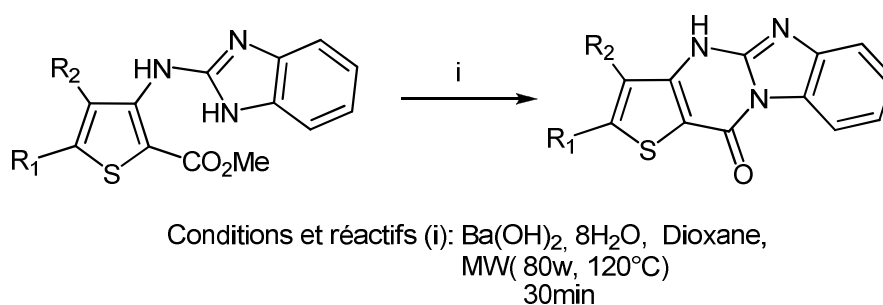


Schéma 56

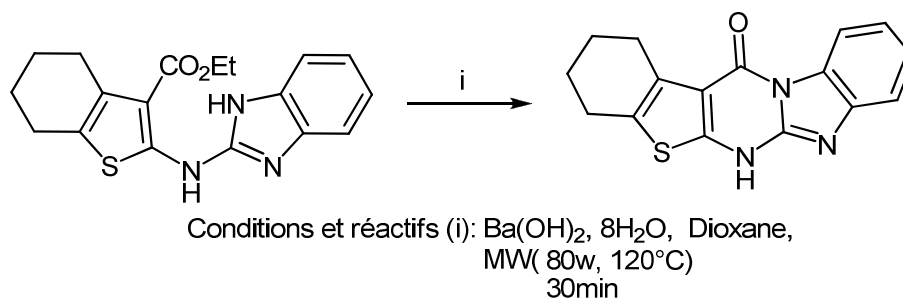
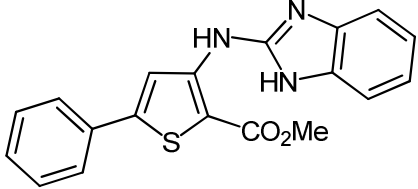
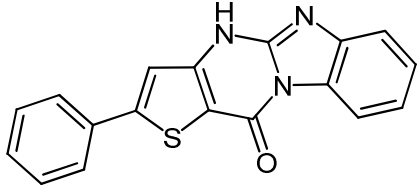
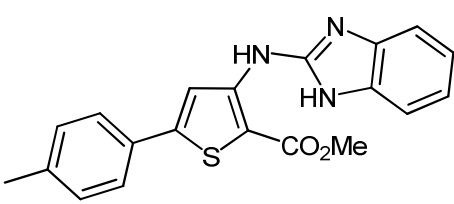
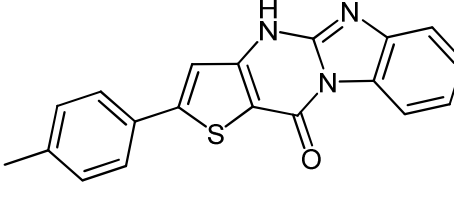
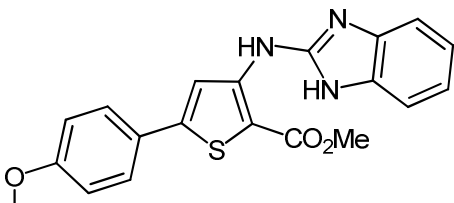
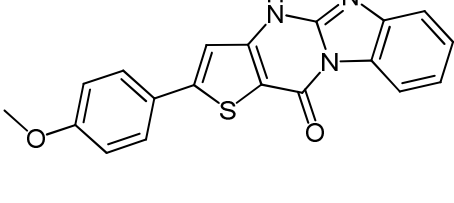
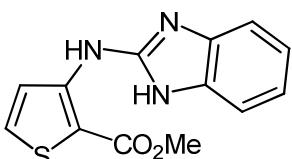
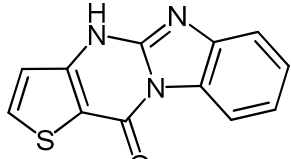
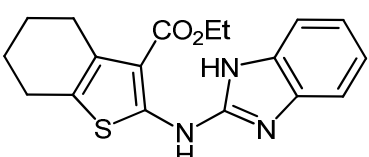
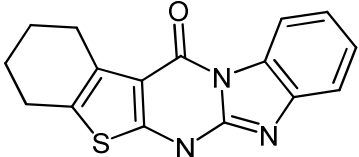


Schéma 57

<sup>62</sup> Richard D. Carpenter, Kit S. Lam, Mark J. Kurth *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 284-287

Tableau 13 : Les thiéno[3',2' :4,5]pyrimido[1,2-a] benzimidazol-11(4H)-ones obtenus.

Alkyle 3-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-5-(4-substitué)-2-thiophène carboxylates	Thiéno[3',2' :4,5]pyrimido[1,2-a] benzimidazol-11(4H)-ones.	Composé	Rendement(%)
		<b>93</b>	79
		<b>94</b>	54
		<b>95</b>	52
		<b>96</b>	80
		<b>97</b>	69

## 2.4. Conclusion de la première partie

Différentes méthodes de condensation ont permis l'obtention de trois nouvelles séries de produits à partir des analogues thiophéniques d'acide anthranilique.

Les thiéno[3,2-d] pyrimidinones ont été obtenues en one pot. Dans la section (2.2.2), une nouvelle série d'aminothiéno[3,2-d] pyrimidinone (9) a été synthétisée, dans la section (2.2.3) une autre série de thiéno[3,2-d] pyrimidinones(12), benzothiéno[3,2-d]pyrimidinone(8) et d'aminobenzothiéno[3,2-d]pyrimidinones (3) a été obtenue. Nous avons réussi à synthétiser au total 32 nouveaux composés finaux.

Des analogues de benzimidazol[2,1-b]quinazolin-12(5H)-ones ont été synthétisés dans la section (2.3). Les polycycles obtenus sont peu solubles dans les solvants organiques et nous avons eu quelques soucis pour leurs caractérisations mais néanmoins 6 nouveaux produits ont été synthétisés.

Les composés synthétisés vont être évalués afin de cerner leurs activités biologiques ou être de bons précurseurs pour l'élaboration de nouvelles séries



### **3. *Partie B***

Synthèse des 1,3-thiazolidin-4-ones et des thiéno [3,2-*d*] [1,3] thiazoles à partir des 3-aminothiophènes.

### 3.1. Synthèse des 1,3-thiazolidin-4-ones

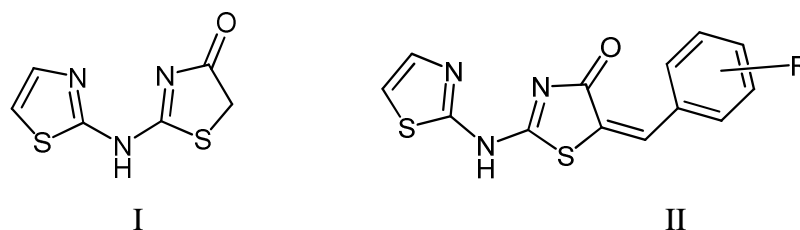
Cette partie décrit l'utilisation de la réactivité des amino-esters transformés en dérivés aminés pour la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques.

#### 3.1.1. Etude bibliographique

Les 2-hétéroarylimino-1,3-thiazolidin-4-ones sont décrits dans la littérature et utilisés comme des intermédiaires pour la préparation des composés antifongiques et antibactériens (**I**, **II**)<sup>69</sup>,

<sup>70</sup>.

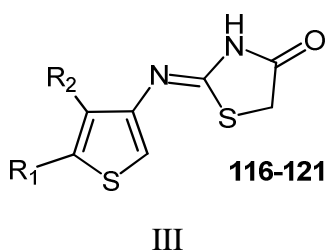
Ces dérivés sont préparés à partir des amines correspondantes.



**Figure 10: Thiazolidinones**

Nous allons nous inspirer de cette littérature afin de développer à notre tour une nouvelle série de thiazolidinones.

En développant l'accès aux dérivés 3-aminothiophéniques, nous avons fait la synthèse des dérivés de type **III** (figure 11)



**Figure 11: 1,3-Thiazolidin-ones**

<sup>69</sup> Geronikaki, A. A.; Lagunin, A. A.; Hadjipavlou-litina, I. D.; Elefteriou, T. P.; Filimonov, A. D.; Poroikov, V. V.; Alam, I.; Saxena, A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1601-1609.

<sup>70</sup> Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, 3859-3864

Le schéma général de la synthèse des 3-aminothiophènes est celui décrit déjà dans la littérature<sup>71</sup>

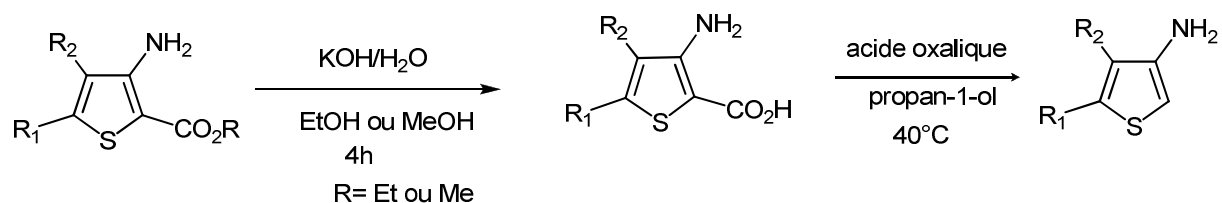


Schéma 58

Dans un premier temps nous préparons les 3-aminothiophènes substitués en 4 ou en 4 et 5.

### 3.1.2. Préparation des 3-aminothiophènes substitués :

L'hydrolyse de la fonction ester des aminothiophènes a été réalisée en milieu basique avec KOH en solution comme réactif de saponification et conformément à ce qui est décrit dans la littérature, nous avons utilisé KOH sous forme d'une solution aqueuse de 4N dans l'éthanol ou le méthanol. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures. Les rendements sont généralement bons voire excellents (Schéma 59/ Tableau 14)

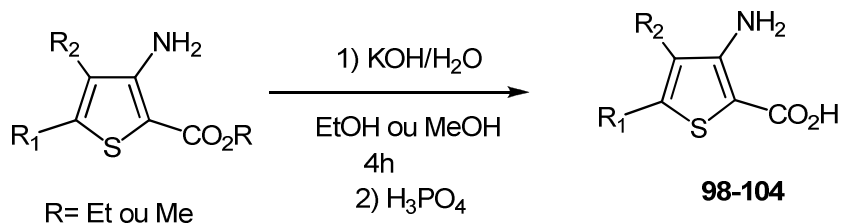
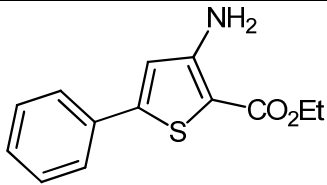
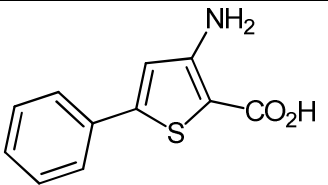
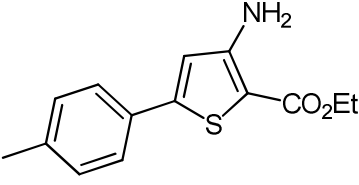
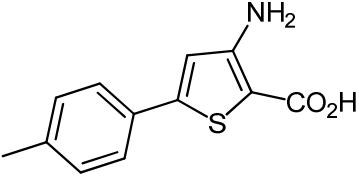
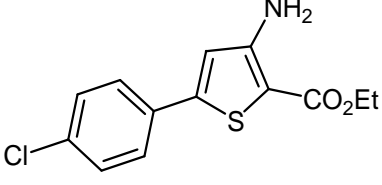
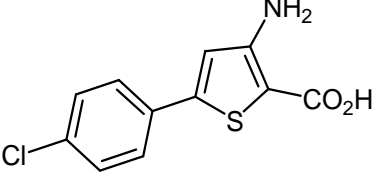
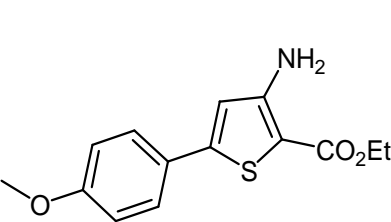
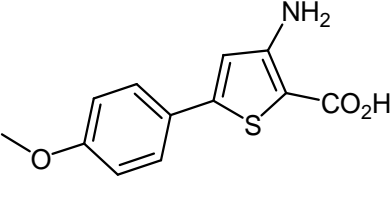
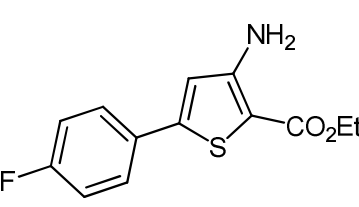
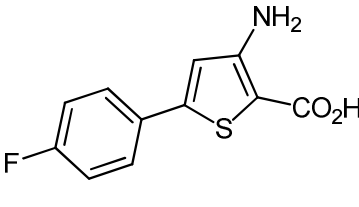
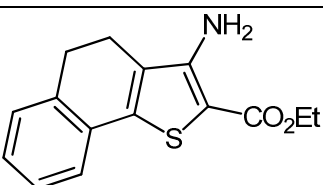
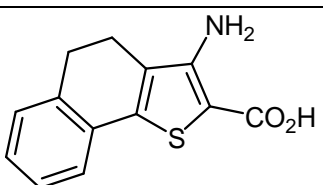
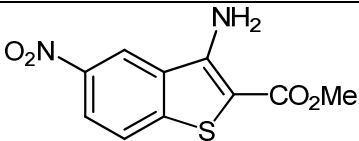
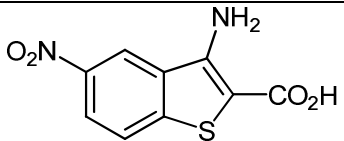
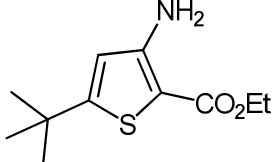
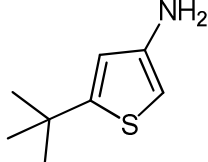


Schéma 59

<sup>71</sup> P. R. Husddleston; J. M. Baker, . *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3729.

Tableau 14: Les acides obtenus

Thiophènes	Acide	Composé	Rendement (%)
		<b>98</b>	81
		<b>99</b>	83
		<b>100</b>	98
		<b>101</b>	83
		<b>102</b>	78
		<b>103</b>	80
		<b>104</b>	94
		<b>105</b>	76

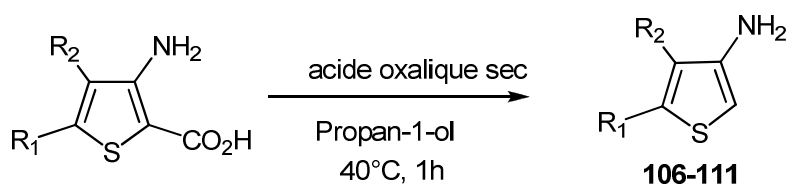
Remarque: le 3-Amino -5-(4-*t*-butylphényl) thiophène-2-carboxylate d'éthyle s'est décarboxylé lors de l'étape de saponification pour donner directement le 5-*t*-butyl-3-thiophénamine (**105**).

### 3.1.3. Décarboxylation

Il existe plusieurs méthodes de décarboxylation des dérivés thiophéniques.

La méthode la plus classique est le chauffage dans la quinoléine en présence de cuivres en poudre. Cette méthode ne sera pas appliquée ici car des lavages acides sont nécessaires pour éliminer les traces de quinoléines, ce qui n'est pas compatible avec la présence des amines sur les thiophènes et qui pourrait permettre de former le chlorhydrate.

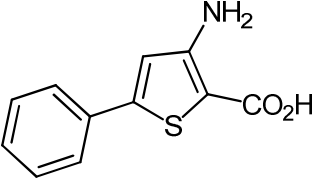
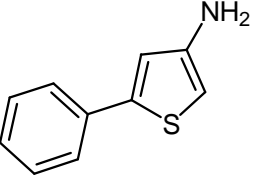
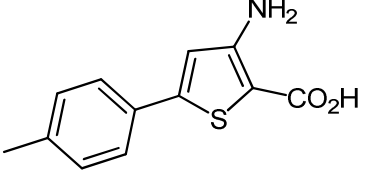
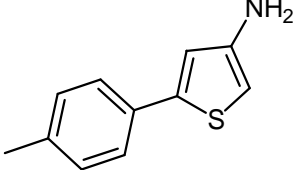
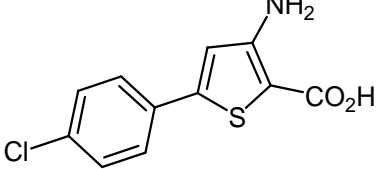
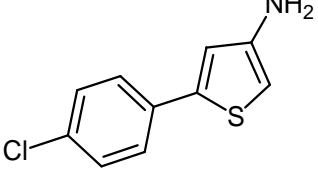
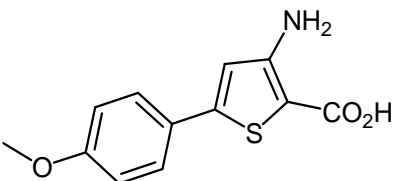
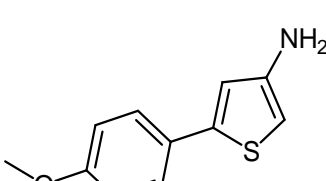
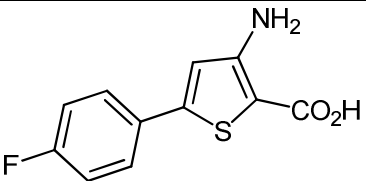
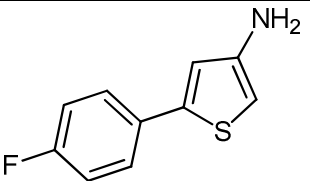
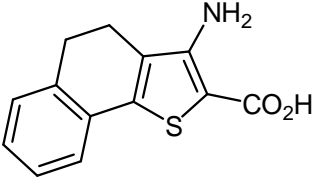
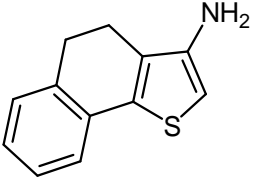
La méthode décrite par Huddleston<sup>71</sup> permet la décarboxylation d'acide-3-nitro-thiophène carboxylique dans le propan-1-ol à 40°C pendant 45 minutes en présence d'acide oxalique préalablement séché à l'étuve. Cette méthode a été utilisée pour l'obtention des 3-aminothiophènes (**schéma 60/ tableau 15**)



**Schéma 60**

<sup>71</sup> P. R. Huddleston; J. M. Baker, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3729.

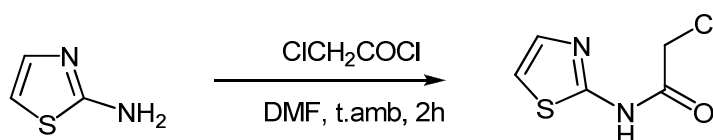
**Tableau 15: Les thiophénamines obtenus à partir des acides aminothiophène-2-carboxyliques.**

Acides Aminothiophène-2-carboxyliques	Thiophenamines	Composé	Rendement (%)
		<b>106</b>	99
		<b>107</b>	98
		<b>108</b>	97
		<b>109</b>	98
		<b>110</b>	83
		<b>111</b>	90

### 3.1.4. Préparation des 2-chloro N-(3-thiényl) acétamides

#### 3.1.4.1. Synthèse

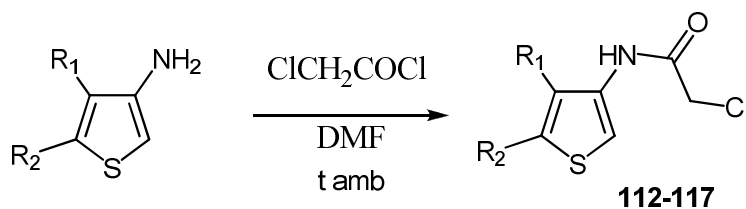
Des synthèses similaires des 2-chloro-N(thienyl) acétamide ont été déjà décrites dans la littérature<sup>69</sup>. C'est le cas de 2-chloro-N(thiazole)acétamide suivant:



**Schéma 61**

Les dérivés sont souvent utilisés comme des intermédiaires pour la synthèse de nombreux produits.

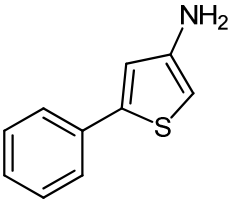
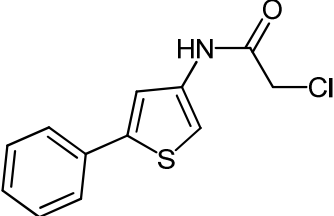
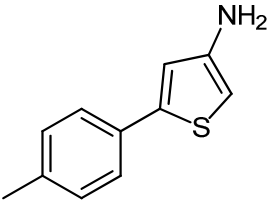
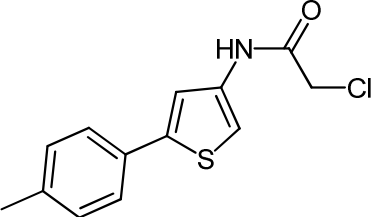
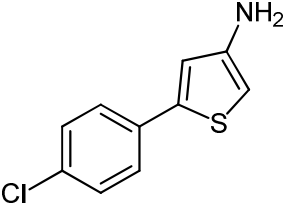
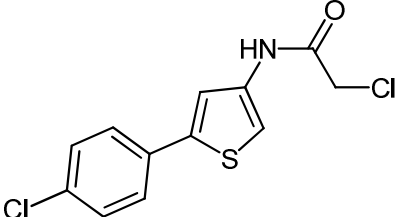
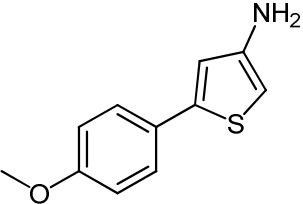
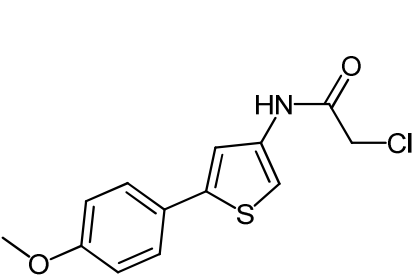
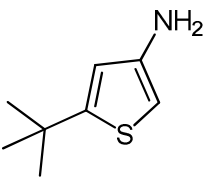
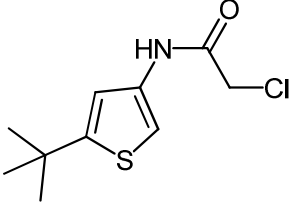
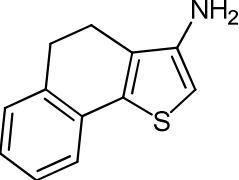
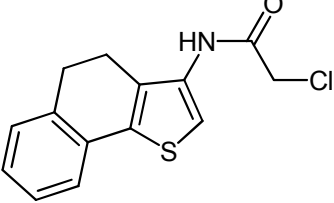
Cette réaction résulte de l'action entre les thiophénamines obtenus précédemment et de chlorure de chloroacétyle en présence de N, N-diméthylformamide (DMF). Cette réaction est rapide et donne des bons rendements (**Schéma 62/ tableau 16**)



**Schéma 62**

<sup>69</sup> Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 3859-3864

Tableau 16: Les 2-chloro N-(3-thiényl) acétamides obtenus

Thiophenamines	2-Chloro N-(3-thiényl) acétamide	Composé	Rendement(%)
		<b>112</b>	71
		<b>113</b>	56
		<b>114</b>	88
		<b>115</b>	62
		<b>116</b>	77
		<b>117</b>	73



### 3.1.5. Synthèse de 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

#### 3.1.5.1. Synthèse

La réaction de chloroacétamides avec l'isothiocyanate d'ammonium en présence d'éthanol conduit aux thiazolidinones avec de bons rendements (**schéma 63 / Tableau 17 / composés 118-123**)

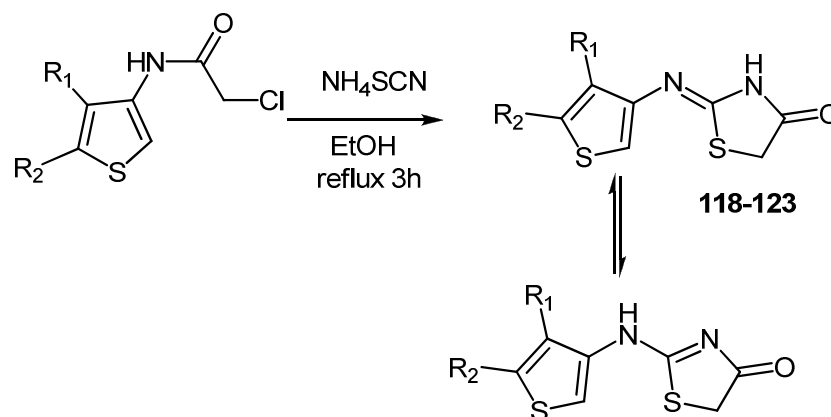


Schéma 63

#### 3.1.5.2. Mécanisme

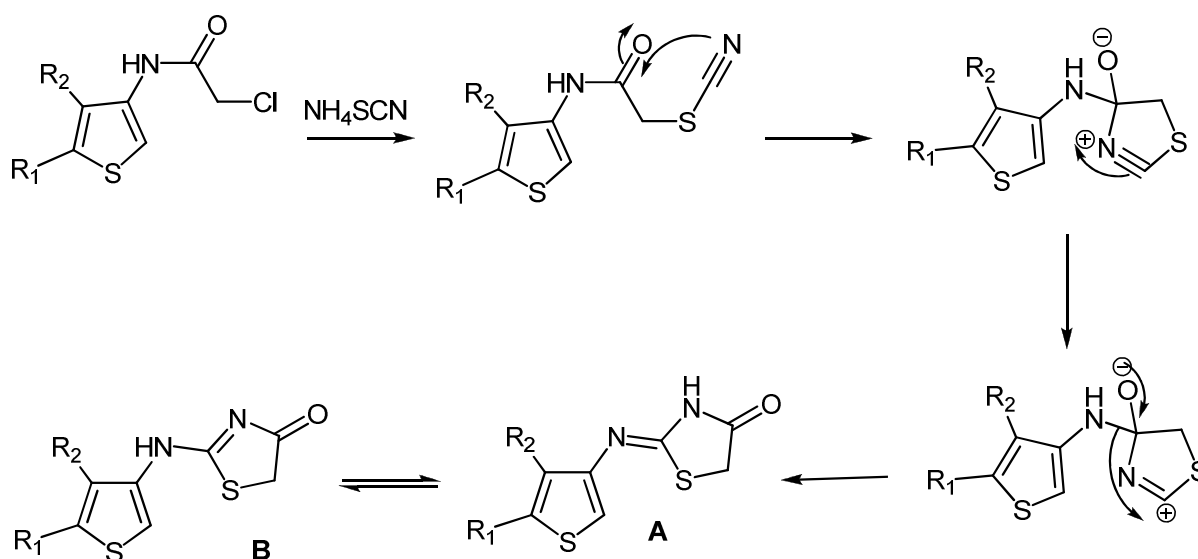
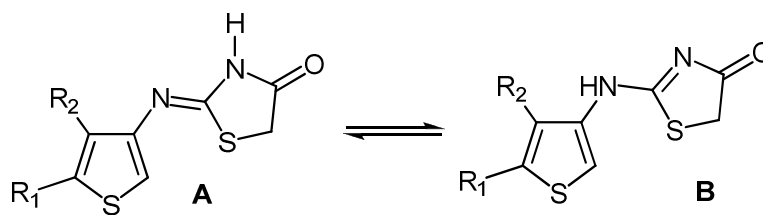


Schéma 64

Etude RMN : Discussion sur les deux formes possibles des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones



**Figure 12:** Deux formes de 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

Le thiazolidinone pourrait exister sous les deux formes de la **figure 12**, toutefois, une étude de RMN <sup>1</sup>H nous a conduit à considérer que la forme A est la seule forme existante. Tout d'abord, la valeur de déplacement élevée du proton du NH, nous conduit à supposer que le proton est dans le voisinage du carbonyle. En outre, le signal correspondant du proton du CH<sub>2</sub> du motif thiazolidinone apparaît comme un doublet en raison du couplage avec le NH, ce qui n'est pas possible pour la forme B. Enfin une analyse en HMBC a montré que l'hydrogène de NH est uniquement en corrélation avec l'atome de carbone CH<sub>2</sub> et non pas avec les atomes de carbones aromatiques du motif thiophénique. Ces analyses et interprétations nous ont permis de confirmer que l'isomère A seul a été isolé dans le cadre de nos travaux.

Tableau 17: 2-Thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones obtenus

2-Chloro N-(3-thiényl) acétamide	2-Thiénylimino-1,3-thiazolidin-4- ones	Composé	Rendement (%)
		<b>118</b>	58
		<b>119</b>	48
		<b>120</b>	46
		<b>121</b>	90
		<b>122</b>	55
		<b>123</b>	74

### 3.2. Synthèse de thiéno [3,2-*d*] [1,3] thiazoles

#### 3.2.1. Etude bibliographique:

Le benzothiazole et ses dérivés sont des hétérocycles très importants dans divers domaines de la chimie (médecine, agriculture...) <sup>72, 73, 74,75,76</sup> Ces hétérocycles ont trouvé une très large application dans le développement des médicaments pour le traitement des tumeurs <sup>77</sup>.

Plusieurs méthodes de synthèse des benzothiazoles sont décrites dans la littérature <sup>78</sup>.

La préparation des benzothiazoles se fait généralement par cyclisation de Jacobsen <sup>79</sup> ainsi de nombreux dérivés sont obtenus à partir de N,N-arylthioamide, arylthiourée, arylisothiocyanate.

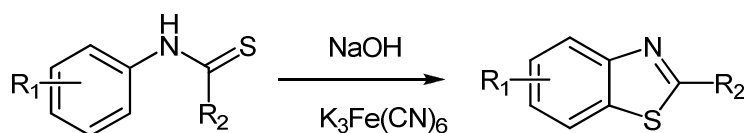


Schéma 65

<sup>72</sup> F. Delmas, A. Avellaneda, C. Di Giorgio, M. Robin, E. De Clercq, P. Timon-David, J-P. Galy. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 685–690

<sup>73</sup> M. S. Yar, Z. H. Ansari, *Acta Polonia Pharm. Drug Research*, **2009**, 66, 387-392

<sup>74</sup> Devmurari, V. P.; Pandey, S.; Goyani, M. B.; Nandanwar, R. R.; Jivani, N. P.; Perumal. P. *Int. J. Chem. Tech. Res.* **2010**, 2, 1, 681-689,

<sup>75</sup> H. Moreno-Diaz; R. Villalobos-Molina; R. Ortiz-Andrade; D. Diaz-Coutin; J. L. Medina-Franco; S. P. Webster; M. Binnie; S. Estrada-Soto; M. Ibarra-Barajas; I. Leon-Rivera; G. Navarrete-Vazquez. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2871–2877

<sup>76</sup> E. Šimonová; M. Henselová; P. Zahradník; *Plant Soil Environ*, **2005**, 51, 496-505

<sup>77</sup> G. Wells; T. D. Brdshaw; P. Diana; A. Seaton; D-F. Shi; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, 10 513–515

<sup>78</sup> Alan, R, Katritzky and Charles, W.; *Comprehensive heterocyclic chemistry*, volume 6, pp 302.

<sup>79</sup> Jacobsen, P.; *Chem. Ber.* **1886**, 19, 1067

Les 2-arylamino benzothiazoles sont obtenus facilement à partir des arylthio-urées<sup>80</sup> en présence de dibrome et de dioxyde de soufre en milieu basique (NaOH).

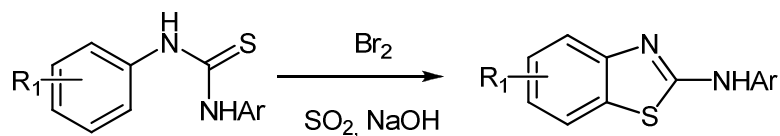


Schéma 66

En outre la cyclisation des benzothiazoles s'effectue dans la plupart des cas en présence d'un dérivé d'isothiocyanate (KSCN, NH<sub>4</sub>SCN, RSCN).

Nous allons citer ici la méthode de cyclisation reportée par Tweit<sup>81</sup> en 1970.

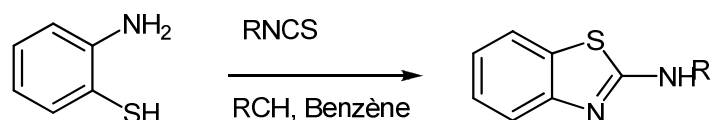
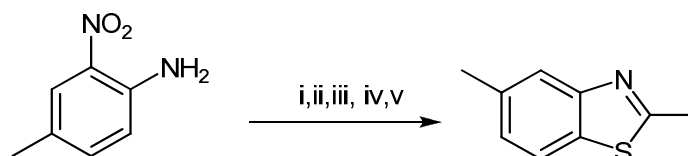


Schéma 67

Une méthode de synthèse des dérivés benzothiazoles a été développée au laboratoire par Dan Bernardi<sup>82</sup>. Le schéma 68 décrit cette méthode.



Conditions et réactifs : (i) sel de diazonium, (ii) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, (iii) anhydride acétique, (iv) réactif de Lawesson, (v) NaH.

Schéma 68

<sup>80</sup> (a) J. Metzger; H. Plank; *Chim. Ind(Milan)*, **1956**, 75, 929 (*Chem.Abstr.* **1957**, 51, 4358) (b) J. Metzger; H. Plank; *Chim. Ind(Milan)*, **1956**, 75, 1290.

<sup>81</sup> Tweit, R. C. *J.heterocycl. Chem.* **1970**, 687-688

<sup>82</sup> Bernardi, D.; thèse de doctorat, Université de Metz **2005** : <http://www.scd.univ-metz.fr>

Malgré le nombre important des dérivés des benzothiazoles décrits dans la littérature comme illustre l'étude bibliographique présentée au paragraphe précédent, les thiénothiazoles sont très peu décrits et vu l'importance des dérivés benzothiazoliques dans les divers domaines (médecine, agriculture) et l'expérience de notre laboratoire dans le domaine de la synthèse des dérivés thiophéniques, nous nous sommes intéressés à la synthèse de cette nouvelle série de composés. Ce travail s'inscrit dans la continuité de la recherche des nouvelles séries de dérivés thieno [3,2-*d*] thiazoles.

L'élaboration de ces composés constitue plusieurs étapes de synthèse à partir des 3-aminothiophènes décrits dans la partie A, l'étape de saponification et de décarboxylation ont été décrites précédemment, il reste encore deux étapes intermédiaires à décrire avant la réaction finale, il s'agit de la synthèse des 3-isothiocyanatothiophènes suivie de celle de la formation de thio-urées.

### 3.2.2. Préparation des isothiocyanates.

Les thiophènes utilisés ici sont les thiophènes décrits dans la partie A section (2.1.8) et les dérivés décarboxylés sont ceux synthétisés dans la partie B (3.3.2), cela nous permet de commencer directement la synthèse des dérivés des 3-isothiocyanates des thiophènes.

Schéma général de synthèse :

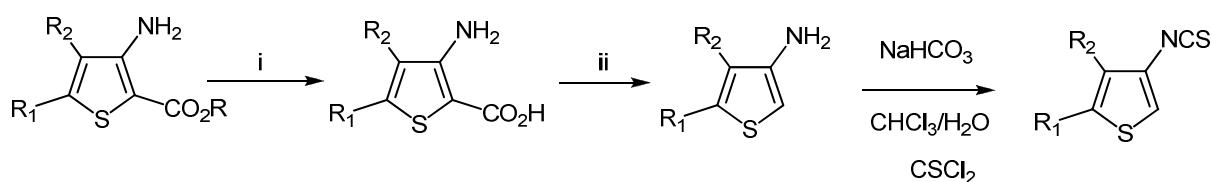


Schéma 69

## 3.2.2.1. Etude Bibliographique

Il existe plusieurs méthodes décrites dans la littérature pour la préparation des isothiocyanates. Le sulfure de carbone ou le thiophosgène sont les plus utilisés<sup>67, 83</sup>

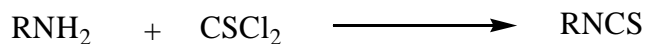


Schéma 70

Les amines primaires réagissent sur le thiophosgène pour donner des chlorures de thiocarbamoyles instables qui se transforment ensuite en isothiocyanates selon le mécanisme suivant:

Mécanisme

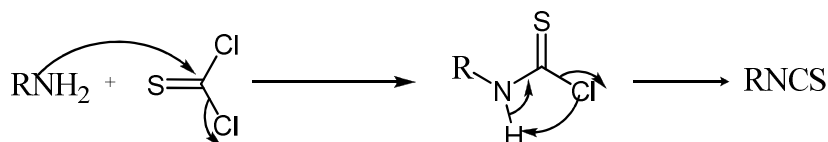


Schéma 71

## 3.2.2.2. Synthèse:

La réaction s'est effectuée dans le chloroforme en présence d'hydrogénocarbonate de sodium à température ambiante, elle est suivie par CCM et nous avons obtenu nos isothiocyanates de thiophènes au bout de deux heures avec de bons rendements (**Schéma 72**)

Le résultat de la synthèse est regroupé dans le **tableau 18**.

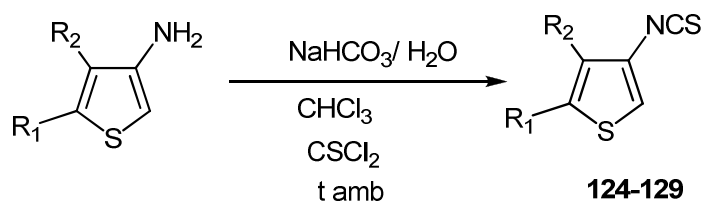
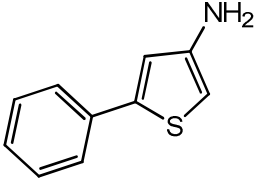
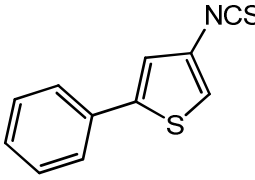
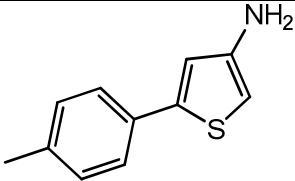
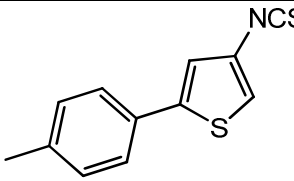
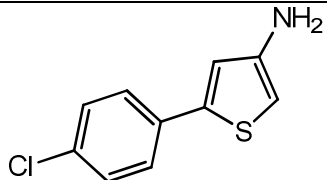
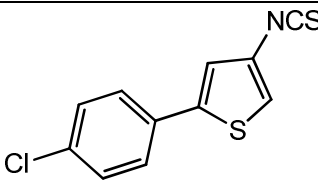
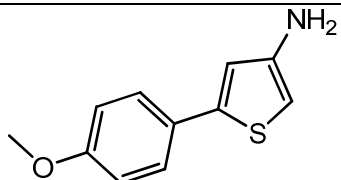
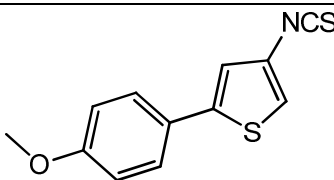
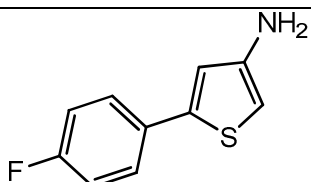
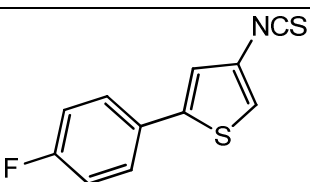
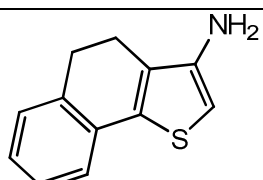
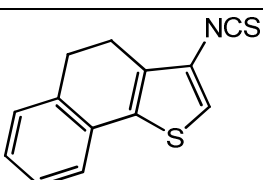


Schéma 72

<sup>67</sup> Mukerjee, A. K.; Ashare, R. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1.

<sup>83</sup> Michael, G. Lars, K. Uif, N. Markus, P. Reik, L. Norman, and Kurt, E. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5437.

**Tableau 18: Préparation des isothiocyanates des thiophènes à partir des thiophénamines**

Thiophénamines	Isothiocyanates des thiophènes	Composé	Rendement (%)
		<b>124</b>	78
		<b>125</b>	75
		<b>126</b>	80
		<b>127</b>	80
		<b>128</b>	75
		<b>129</b>	62



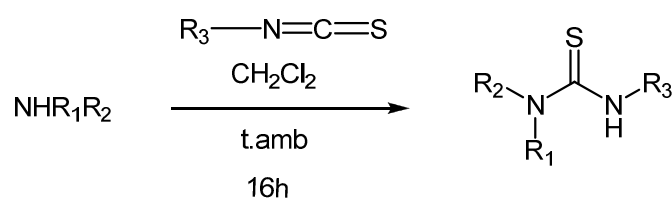
### 3.2.3. Synthèse de N-(3-thiényl) thio-urée:

Plusieurs méthodes de synthèse des dérivés thio-urées sont décrites dans la littérature<sup>84,85,86,87</sup>

Ces dérivés présentent diverses activités biologiques dans le domaine pharmacologique comme agent antifongique par exemple, mais ils peuvent être utilisés aussi comme insecticides, herbicides ou voire même comme régulateur des croissances des plantes.

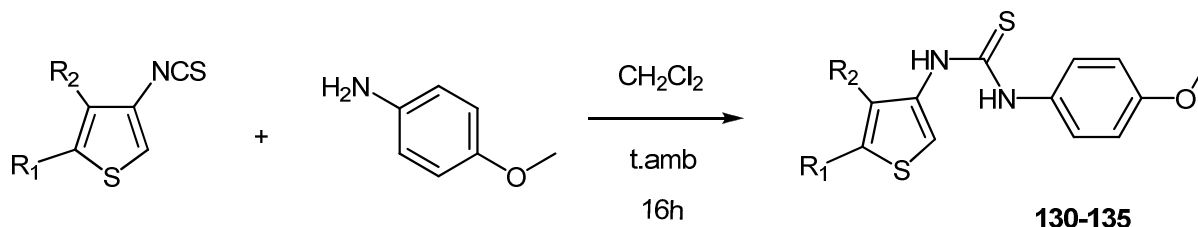
La thio-urée est obtenue par une addition entre un dérivé aminé et un isothiocyanate.

Nous avons choisi pour la synthèse de nos thio-urées la même méthode qui est décrite dans la littérature<sup>87</sup> (**schéma 73**) puisqu'elle est simple et se fait à température ambiante.



**Schéma 73**

Nous nous sommes limités à la para-anisidine comme amine primaire (**schéma 73**) et les rendements sont bons (**tableau 19**).



**Schéma 74**

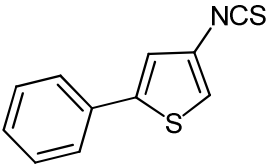
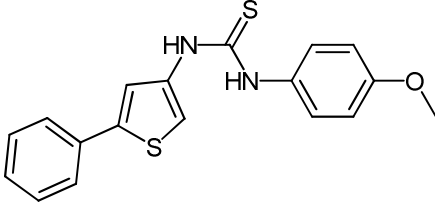
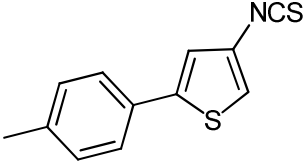
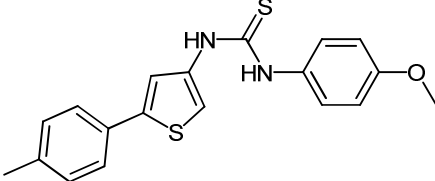
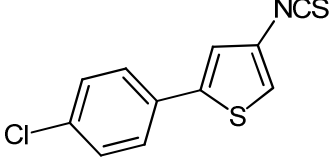
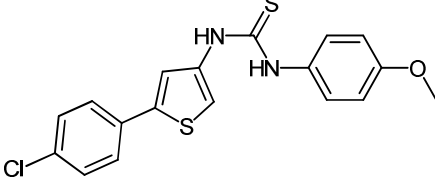
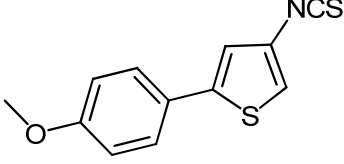
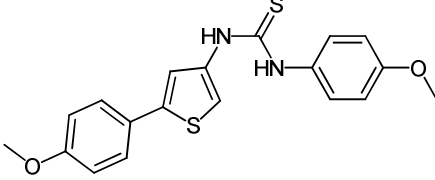
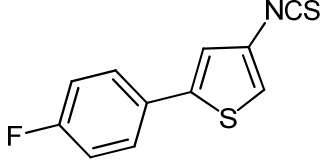
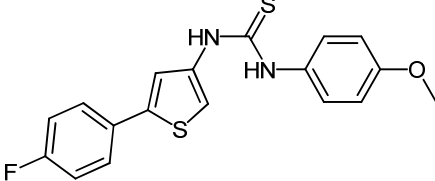
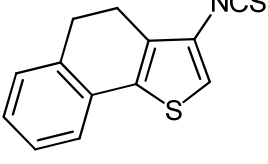
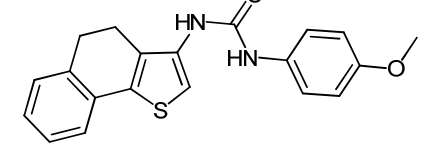
<sup>84</sup> M. L. Xiao ; F. H. Chen ; Z. J. Chen; B. S. Guo; X. H. Lv; W. M. Tang. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, 18, 258-260.

<sup>85</sup> Sohail, S.; Naghmana, R.; Muhammad, A.; Rizwan, H.; Peter, J. *Eur. J. Chem.* **2010**, 3, 221-227

<sup>86</sup> Maddani, . M.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2327–2332

<sup>87</sup> Robert, A. B. ; David, A. P. *Org. Lett.* , , **2000**, 2, (20), 3237-3240.

**Tableau 19: Préparation des N-(3-thiényl) thio-urées à partir des isothiocyanates de thiophènes.**

Isothiocyanates des thiophènes	N-(3-Thiényl) thio-urée	Composé	Rendement (%)
		<b>130</b>	83
		<b>131</b>	80
		<b>132</b>	95
		<b>133</b>	96
		<b>134</b>	89
		<b>135</b>	95

### 3.2.4. Préparation des thiéno-thiazoles :

La synthèse des benzothiazoles est décrite dans le paragraphe (3.2.1) et comme il y a plusieurs façons de réaliser ces synthèses, nous citons ici juste la méthode que nous avons utilisée pour la préparation de nos thiéno-thiazoles.

Une méthode utilisant le DDQ pour la cyclisation intramoléculaire est décrite par Bose et coll<sup>88</sup>.

Le schéma 75 ci-dessous présente cette méthode de synthèse de benzothiazole substitué.

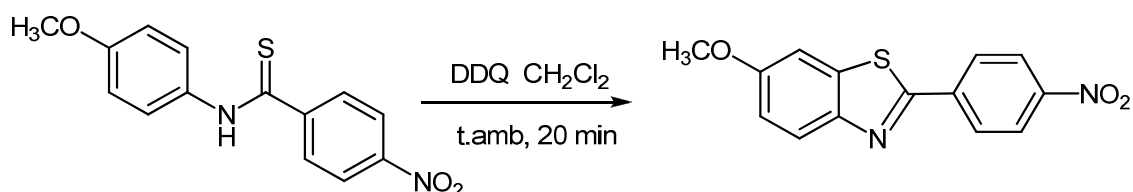


Schéma 75

Nous avons appliqué la méthode de préparation de Bose et coll pour la synthèse de nos molécules cibles.

Les thiéno-thiazoles synthétisés sont obtenus avec des bons rendements (Schéma 76/ Tableau 20)

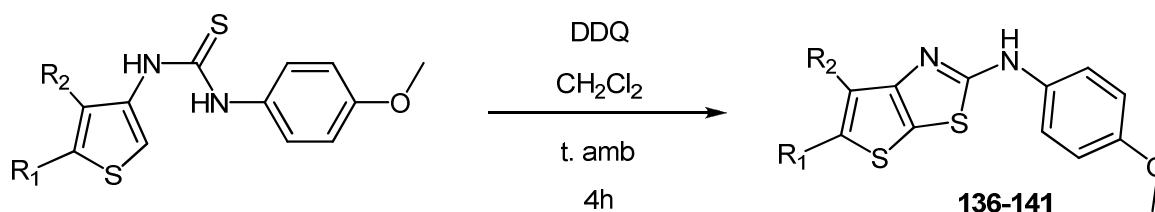
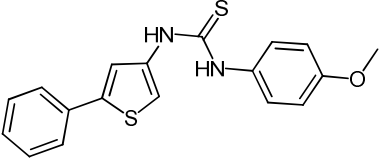
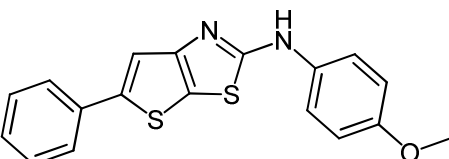
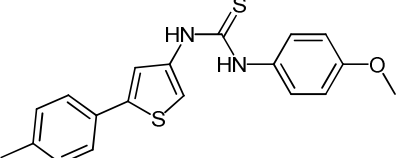
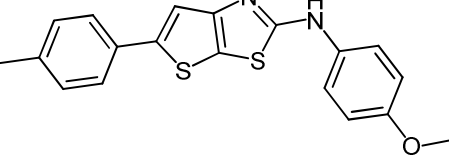
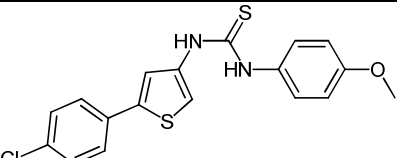
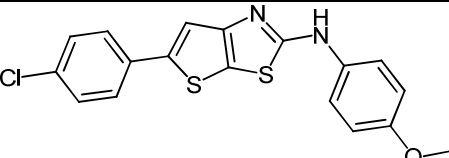
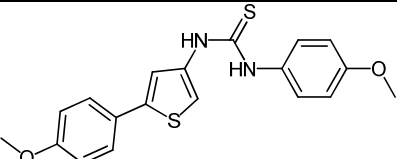
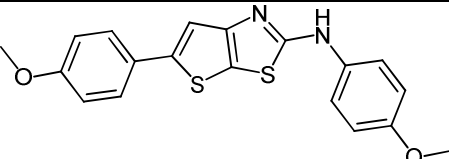
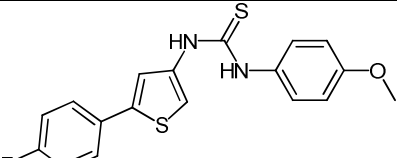
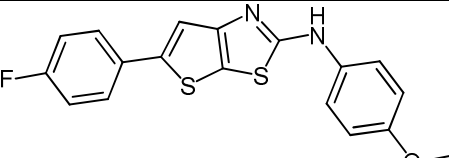
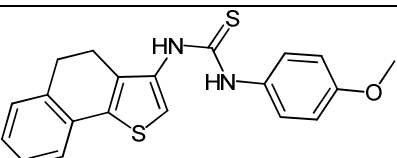
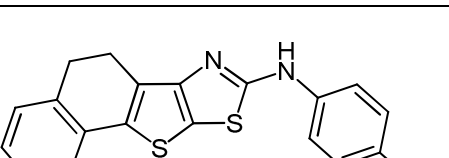


Schéma 76

<sup>88</sup> Subhas, D. Bose and Mohd. Idrees. *Tetrahedron Letters* . 2007, 48, 669.

Tableau 20 : Thiéno-thiazoles obtenus

N-(3-Thiényl) thio-urée	Thiéno-thiazoles	Composé	Rendement (%)
		<b>136</b>	87
		<b>137</b>	73
		<b>138</b>	75
		<b>139</b>	95
		<b>140</b>	93
		<b>141</b>	62

### 3.2.5. Conclusion : Partie B

Les amino-3-thiophènes nous ont permis via les 2-chloro-N-(3-thiényl) acétamides, la synthèse de 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones ciblés.

De la même manière, les thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles ont été obtenus via les dérivés thio-urées synthétisés à partir des isothiocyanates. Les composés synthétisés pourraient développer des activités biologiques ou être des précurseurs pour l'élaboration des nouvelles séries.

#### ***4. Conclusion et perspectives***

#### 4.1. Conclusion générale

Des méthodes de fonctionnalisation des analogues thiophéniques d'acide anthranilique ont permis l'obtention de 5 nouvelles séries des produits.

Différentes méthodes de condensation directe en « one pot » nous ont permis l'accès à des aminothiéno[3,2,*d*]pyrimidinones, des thiéno[3,2,*d*]pyrimidinones et des benzothiéno[3,2,*d*]pyrimidinones ciblées.

La fonctionnalisation des aminothiophènes carboxylates d'alkyles en isothiocyanatothiophène carboxylates d'alkyles a permis la synthèse des analogues de benzimidazol[2,1-*b*]quinazolin-12(5H)-one en trois étapes avec succès.

Les amino-3-thiophènes nous ont permis via les 2-chloro-N-(3-thiényl)acétamides, la synthèse de 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones ciblés.

De la même manière, les thiéno [3,2-*d*] [1,3] thiazoles ont été obtenus via les dérivés thio-urées synthétisés à partir des isothiocyanates. Les composés synthétisés pourraient développer des activités biologiques ou être des précurseurs pour l'élaboration des nouvelles séries.

L'ensemble de ces composés pourraient être testés pour déterminer leurs éventuelles activités biologiques.

#### 4.2. Perspectives

Les composés synthétisés au cours de ces travaux de thèse peuvent servir de produits de départ pour d'autres réactions.

Les 2-aminothiéno[3,2-*d*]pyrimidinones par exemple peuvent être transformées en 4-chlorothiéno[3,2-*d*]pyrimin-2-ylamines qui peuvent être à leur tour substituées.

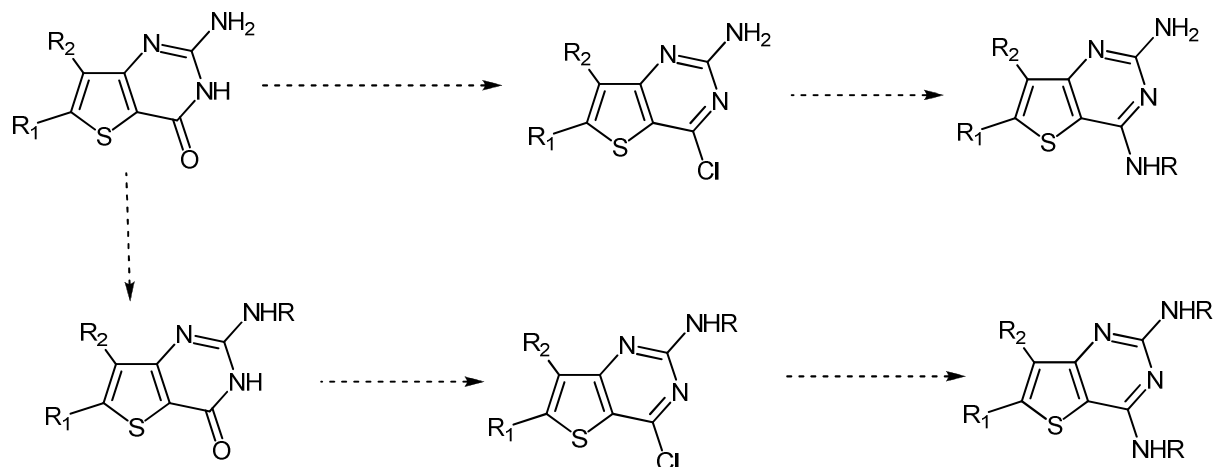


Schéma 77

Les thiéno[3,2-*d*]pyrimidinones et les benzothiéno[3,2-*d*]pyrimidinones peuvent être substituées également.

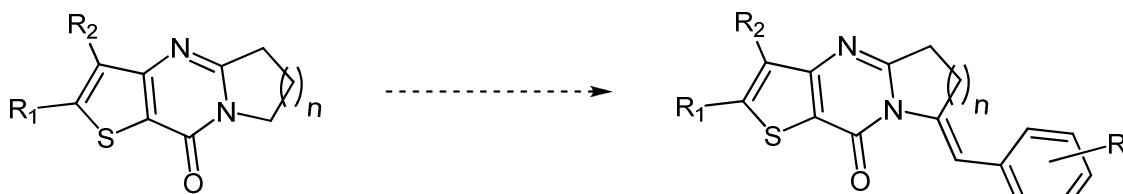


Schéma 78

Les composés suivants peuvent être également des précurseurs pour la synthèse de composés similaires à ceux décrits par le Professeur Kristiina Wähälä et al <sup>48</sup>.

<sup>48</sup> Karkola, S.; Lilienkampf, A.; Wähälä, K. *Chem.Med.Chem.* **2008**, 3, 461

Le schéma 78 montre un exemple possible :

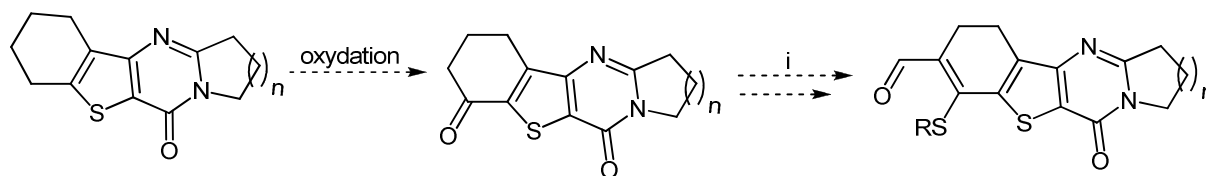


Schéma 79

Les 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones peuvent être aussi des précurseurs des analogues de 2-thiazolylimino-5-benzylidène-4-thiazolidinones<sup>70</sup>. Mais d'une manière générale nous pouvons imaginer plusieurs possibilités en modifiant successivement ou simultanément les positions énumérées sur la figure suivant.

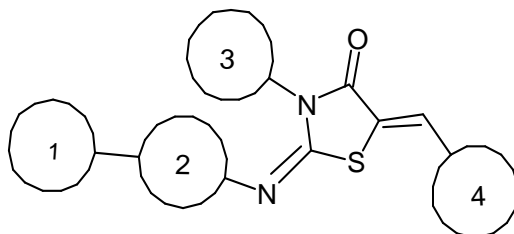


Figure 13 : différentes perspectives possibles des dérivés de thiazolidinones

Exemple :

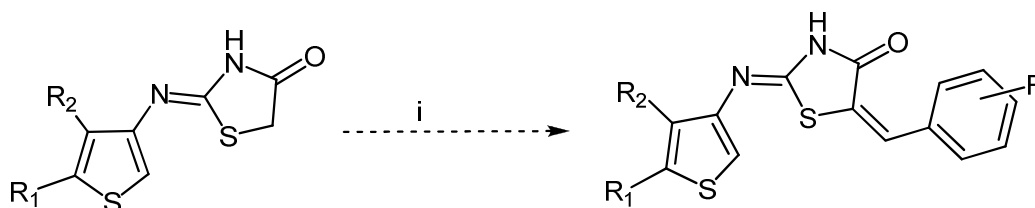
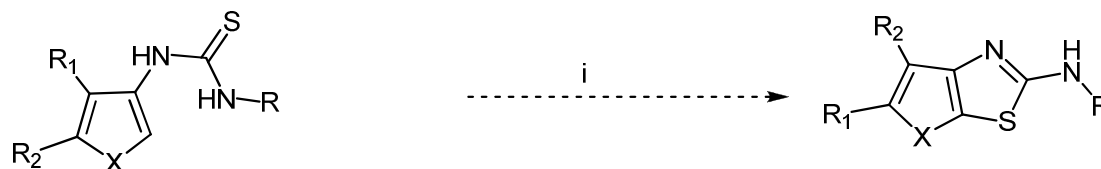


Schéma 80

Les thiéno-thiazoles peuvent subir aussi des transformations :



X= Se... R: ph parasubstitué...

Schéma 81

<sup>70</sup> Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, 3859-386



**5. *Partie C :***

**Partie expérimentale**

## 5.1. Généralité:

### ▪ **Température de fusion**

Les points de fusion (pf), exprimés en degré Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ), sont mesurés sur un appareil SMP3 Stuart Scientifique et ne sont pas corrigés.

### ▪ **Sur couche mince, épaisse**

Les réactions sont suivies par CCM (gel de silice 60 F254 Merck, 0.15mm d'épaisseur) au moyen d'une lampe UV ( $\lambda=254$  et  $366\text{nm}$ ,

Les chromatographies (sur colonne) sont réalisées avec un gel de silice Merck Si 60.

### ▪ **Résonance magnétique nucléaire (RMN)**

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont obtenus sur les appareils brücker AC 250 (250 MHz pour les protons et 62,9 MHz pour les carbonés).

Les solvants deutérés utilisés sont généralement le chloroforme ( $\text{CDCl}_3$ ) et le diméthyle sulfoxyde (DMSO).

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à une référence interne ( $\text{CDCl}_3$ , 7.26 ppm pour les spectres  $^1\text{H}$  et 77.2 pour les spectres de  $^{13}\text{C}$ ). Les constantes des couplages J sont exprimées en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes sont employées: s (singulet); d (doublet); t (triplet) ; q (quadruplet); Q (quintuplet) m (multiplet).

Pour certains composés, malgré des temps d'acquisition et de relaxation importants, les signaux en RMN  $^{13}\text{C}$  ne sont pas visibles. Dans ces derniers cas seuls seront indiqués les spectres des protons.

### ▪ **Infrarouge(IR)**

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Spectrum BX FT-IR à l'aide de pastille KBr. Les valeurs des bandes d'absorption sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

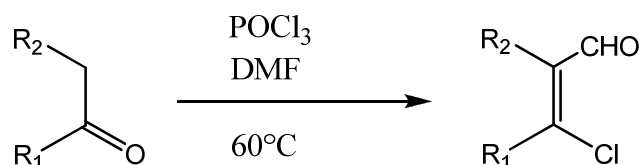
- **La spectrométrie de masse (SM)**

Les spectres de masse ont été réalisés sur les appareils Agilent Technologies GC-MS en impact électronique 70eV après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur 190 colonne capillaire, sur Bruker MICROTOF-Q ESI/QqTOF ou sur Varian-Ion Spectrometer ESI-FTICR/MS QFT-9 4T

- **Appareillage micro-onde**

Certaines réactions ont été réalisées dans un micro-onde Discover (CEM Corporation) en monomode.

## 5.2. Synthèse des aryl-3-chloropropénals et 3-alkyl-chloropropénals



### Mode opératoire

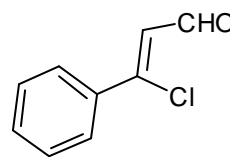
Dans un tricol de 500 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, 0.3 mol (1,5 éq) d'oxychlorure de phosphore sont refroidis à l'aide d'un bain de glace, 0.3 mol (1,5 éq) de DMF sont additionnés sous agitation. Après 30 minutes d'agitation, 0.2 mol (1 éq) de cétone dissoute dans 100 mL de DMF est ajouté dans le milieu réactionnel. Le mélange est ensuite chauffé pendant 5 heures à 60°C environ. La solution est décomposée après refroidissement sur 300 mL d'eau/glace. Le pH est ajusté à 4 avec de l'acétate de sodium. Si le produit se précipite, il est filtré sur Büchner et séché. Si aucun précipité n'apparaît, le mélange est extrait trois fois à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique à 1%, lavée deux fois avec une solution de carbonate de sodium à 10%, puis lavée à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée.

**3-Chloro-3-phényl propéнал (1)**

Il est préparé à partir de l'acétophénone

Rendement: 93 %

Aspect: huile brune.



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.6 (d, 1H, CH,  $J=6.7$  Hz); 7.48 (m, 3H, 3CH); 7.67 (d, 2H, 2CH,  $J=10$ Hz); 10.15 (d, 1H, CHO,  $J=6.7$  Hz)

RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  96,2; 115,5; 126,9; 128,8; 129,0; 132,0; 134,3.

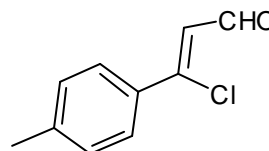
**3-Chloro-3-(4-méthylphényl) propéнал (2)**

Il est préparé à partir de la p-méthylacétophénone

Rendement: 53 %

Aspect: cristaux oranges

Point de fusion: 48 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,63 (d, 1H, CH,  $J=7,5$  Hz); 7,2 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5$ Hz); 7,6 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5$ Hz); 10,16 (d, 1H, CHO,  $J=7,5$ Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  55,3; 113,7; 122,1; 227,6; 128,7; 151,1; 162,4; 190,5.

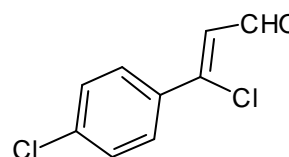
**3-Chloro-3-(4-chlorophényl)propéнал (3)**

Il est préparé à partir de p-chloroacétophénone

Rendement: 88 %

Aspect: cristaux incolores.

Point de fusion: 86-87 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.65 (d, 1H, CH,  $J=10$ Hz); 7.46 (d, 2H, 2CH,  $J=7.5$  Hz); 7.79 (d, 2H, 2CH,  $J=7.5$  Hz); 10.21 (d, 1H, CHO,  $J=10$ Hz)

RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  124,5; 128,9; 129,6; 133,9; 138,0; 150,7; 191,1.

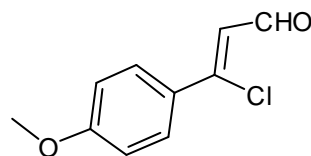
**3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl)propéнал (4)**

Il est préparé à partir de p-méthoxyacétophénone

Rendement: 77 %

Aspect: cristaux oranges

Point de fusion: 57-59 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6.61 (d, 1H, CH,  $J=7.5$  Hz); 6.96 (d, 2H, 2CH,  $J=10$  Hz); 7.73 (d, 2H, 2CH,  $J=10$  Hz); 10.18 (d, 1H, CHO,  $J=7.5$ Hz)

RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  55,5; 113,7; 122,1; 127,6; 128,7; 151,1; 162,4; 190,5.

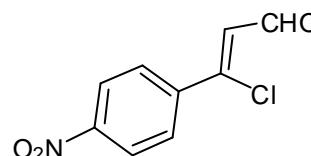
**3-Chloro-3-(4-nitrophényl)propéнал (5)**

Il est préparé à partir de p-nitroacétophénone

Rendement:90 %

Aspect: solide orange

Point de fusion: 74-75 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.64 (d, 1H, CH,  $J=6.6$ Hz); 7,93 (d, 2H, 2CH,  $J=9$ Hz); 8,32 (d, 2H, 2CH,  $J=9$ Hz); 10,25 (d, 1H, CH,  $J=6,6$ Hz).

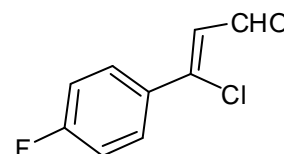
RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  124,5; 127,4; 129,2; 141,3; 148,6; 149,6, 192,1

**3-Chloro-3-(4-fluorophényl)propéнал (6)**

Rendement: 60 %

Aspect: huile orange

Point de fusion:75-78 °C.



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,62 (d, 1H, CH,  $J=6.8$ Hz); 7,16 (m, 2H, 2CH); 7,76 (m, 2H, 2CH); 10,20 (d, 1H, CH,  $J=6,8$ Hz);

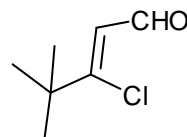
RMN  $^{13}\text{C}$ : 116,2; 124,2; 129,4; 131,7; 151,0; 164,8; 191,3.

### 3-Chloro-4,4-diméthylpent-2-èneal (7)

Il est préparé à partir de la pinacolone

Rendement: 80 %

Aspect: huile jaune



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,82 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ); 5,78 (d, 1H, CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 9,68 (d, 1H, CHO,  $J=7,5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$ : 27,6; 39,5; 116,7; 164,5; 191,0

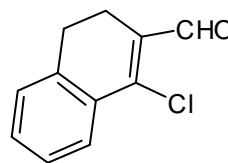
### Chloro-3,4-dihydronaphtalène-2-carbaldéhyde (8)

Il est préparé à partir de l' $\alpha$ -tétralone

rendement: 90 %

Aspect: cristaux ocres

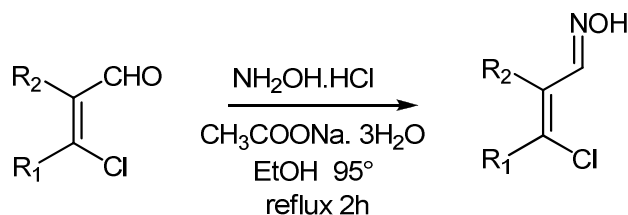
Point de fusion: 36-37 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,64 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{ Hz}$ ); 2,85 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,20 (m, 1H, CH); 7,33 (m, 2H, 2CH); 7,87 (m, 1H, CH), 10,41 (s, 1H, CHO)

RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  21,6; 27,0; 127,2; 132,0; 132,0; 139,0; 145,8; 190,6.

## 5.3.Synthèse des oximes des 3-aryl-3chloroacroléines et des 3-alkyl-3-chloroacroléines



## Mode opératoire

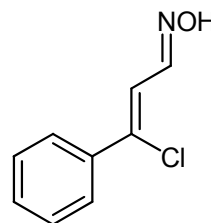
Dans un ballon de 500 mL muni d'un réfrigérant, 0.1 mol (1éq) de  $\beta$ -chloroacroléines sont dissous dans 150 mL d'éthanol. On ajoute 0.11 mol (1.1éq) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0.11 mol (1.1éq) d'acétate de sodium trihydraté. Après une à deux heures de reflux, le mélange est évaporé à sec sous pression réduite, puis repris dans un mélange d'eau/glacé en quantité suffisante pour bien dissoudre les sels. L'oxime précipité est filtrée sur Büchner et séchée.

## Oxime du 3-Chloro-3-phénylpropéanal (10)

Rendement: 95 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 78 °C



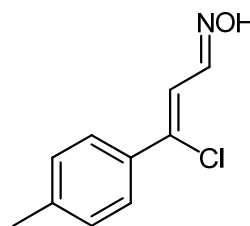
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,89 (d, 1H, CH,  $J=12$  Hz); 7,46 (m, 3H, 3CH); 7,56 (m, 2H, 2CH); 8,06 (d, 1H, CH,  $J=12$ Hz); 8,30 (s, 1H, OH).

**Oxime du 3-Chloro-3-(4-méthylphényl)propéнал (11)**

Rendement: 97 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 112 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  : 2,38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,81-6,85 (d, H, 2CH,  $J=10\text{Hz}$ ); 7,18-7,22 (m, 2H, 2CH); 7,59-7,65 (m, 2H, 2CH); 8,35-8,39 (d, 1H, CH,  $J=10\text{Hz}$ ).

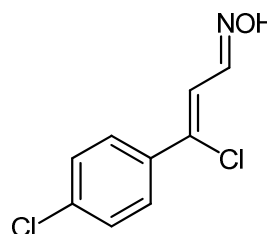
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 57,8; 113,9; 116,8; 128,0; 129,1; 139,2; 149,6; 160,9.

**Oxime du 3-chloro-3-(4-chlorophényl)propéнал (12)**

Rendement: 96 %

Aspect: cristaux incolores.

Point de fusion: 118-120 °C



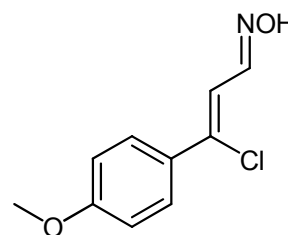
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,81 (d, 1H, CH,  $J=10\text{Hz}$ ); 7,37 (d, 2H, 2CH,  $J=8.3\text{ Hz}$ ); 7,61 (d, 2H, 2CH,  $J=8.3\text{ Hz}$ ); 8,32 (d, 1H, CH,  $J=10\text{ Hz}$ ).

**Oxime du 3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl)propéнал (13)**

Rendement: 98 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 115-117 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,79 (d, 1H, CH,  $J=12\text{Hz}$ ); 6,95 (d, 2H, 2CH,  $J=8,2\text{ Hz}$ ); 7,64 (d, 1H, CHO,  $J=12\text{Hz}$ ); 7,75 (d, 2H, 2CH,  $J=8,2\text{Hz}$ ); 7,90 (s, 1H, OH).

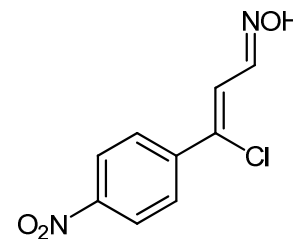


**Oxime du 3-Chloro-3-(4-nitrophényl) propénal (14)**

Rendement: 91 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 130 °C



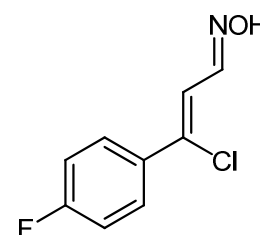
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,96-7,0 (d, 1H, CH,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 7,83-7,88 (d, 2H, 2CH,  $J=11,5\text{Hz}$ ); 8,24-8,27 (d, 2H, 2CH,  $J=11,5\text{Hz}$ ); 8,32-8,36 (d, 1H, CH,  $J=9,5\text{Hz}$ ).

**Oxime du 3-Chloro-3-(4-fluorophényl) propénal (15) :**

Rendement: 95 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 103-105 °C.

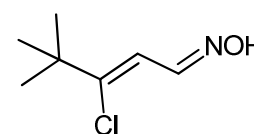


RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,7-6,8 (d, 1H, CH,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 7,04-7,13 (m, 2H, 2CH); 7,62-7,75 (m, 2H, 2CH); 8,31-8,35 (d, 1H, CH,  $J=9,5\text{Hz}$ ).

**Oxime du 3-Chloro-3-(tertio-butyl)propénal (16)**

Rendement: 90%

Aspect: huile orange



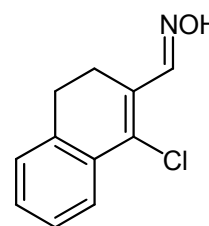
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,24 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ); 6,23 (d, 1H, CH,  $J=10\text{Hz}$ ); 7,74 (s, 1H, OH); 8,17 (d, 1H, CH,  $J=10\text{Hz}$ ).

**Oxime du 1-Chloro-3,4-dihydronaphtalène-2-carbaldéhyde (17)**

Rendement: 99 %

Aspect: solide ocre

Point de fusion: 130 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,69-2,76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,84-2,91 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,16-7,19 (m, 1H, CH); 7,24-7,32 (m, 2H, 2CH); 7,70-7,74 (m, 1H, CH); 8,1 (m, 2H, 1CH et OH).

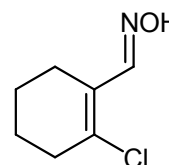
RMN  $^{13}\text{C}$ : 23.7; 27.2; 125.4; 126.8; 127.3; 127.7; 128.8; 129.2; 132.6; 133.7; 137.3; 149.5.

**Oxime du 2-Chloro-cyclohex-1-ènecarbaldehyde (18)**

Rendement: 95 %

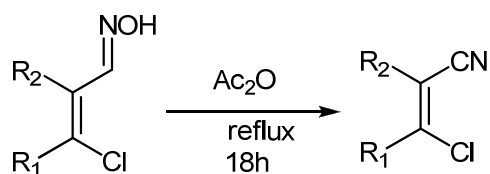
Aspect: cristaux blancs

Point de fusion: 104-107 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,70-1,80 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ); 2,32-2,38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,45-2,5 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 8,36 (s, 1H, CH); 8,78 (s, 1H, OH).

## 5.4.Synthèse des 3-aryl-3- chloropropénitriles ou 3-alkyl-3-chloropropénitriles



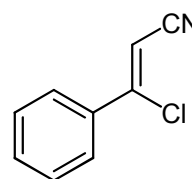
## Mode opératoire

Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant ,0.1 mol d'oxime est dissous dans 100 mL d'anhydride acétique. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, le mélange est versé sur 500 mL d'un mélange d'eau/glace. Après quelques minutes d'agitation, si un précipité se forme, il est filtré sur Büchner puis séché. Si aucun précipité n'apparaît le produit est extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, puis filtrées et évaporées à sec.

## 3-Chloro-3-phénylpropénitrile (19)

Rendement: 90 %

Aspect: huile orange brune



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,00 (s, 1H, CH); 7,42 (m, 3H, 3CH); 7,62 (m, 2H, 2CH).

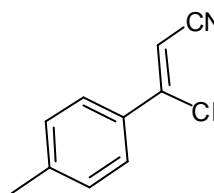
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 96,3; 115,5; 126,9; 128,8; 129,0; 132,0; 134,3.

**3-Chloro-3-(4-méthylphényl)propénitrile (20)**

Rendement: 95%

Aspect: cristaux bruns

Point de fusion: 68°C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,98 (s, 1H, CH); 7,24 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,56 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ).

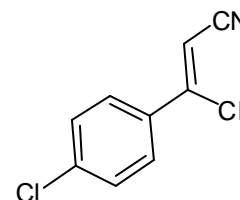
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 21,4; 95,0; 115,7; 127,2; 129,2; 131,4; 142,7; 153,3.

**3-Chloro-3-(4-chlorophényl)propénitrile (21)**

Rendement: 94 %

Aspect: solide gris

Point de fusion: 80°C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,0 (s, 1H, CH); 7,4(d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,6 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ )

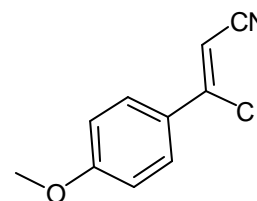
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 123,7; 127,0; 127,6; 134,0; 142,8; 147,6; 147,8.

**3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl)propénitrile (22)**

Rendement: 90 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 92 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,86 (s, 1H, CH); 6,89 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,57 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ).

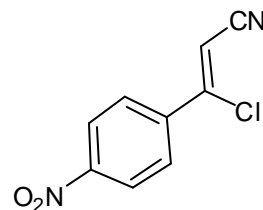
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 55,6; 93,6; 114,3; 115,9; 126,5; 128,3; 152,8; 162,6.

### 3-Chloro-3-(4-nitrophényl)propénitrile (23)

Rendement: 87 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 93-95 °C



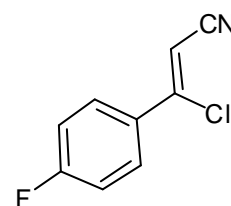
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,18 (s, 1H, CH); 7,86 (d, 2H, 2CH,  $J=8,9\text{Hz}$ ); 8,32 (d, 2H, 2CH,  $J=8,9\text{Hz}$ ).

### 3-Chloro-3-(4-fluorophényl)propénitrile (24)

Rendement: 77 %

Aspect: cristaux marrons

Point de fusion: 52 °C.



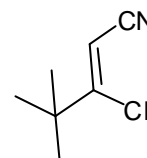
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,91 (s, 1H, CH); 7,10 (m, 2H, 2CH); 7,60 (m, 2H, 2CH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 96,1; 115,8; 116,4; 152,0; 162,8; 166,8.

### 3-Chloro-3-(tertio-butyl)propénitrile (25)

Rendement: 75 %

Aspect: huile orange



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ); 5,50 (s, 1H, CH).

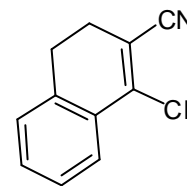
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 28,0; 40,0; 95,6; 115,0; 167,3.

**Chloro-3-4-dihydronaphthalène-2-carbonitrile.(26)**

Rendement: 94 %

Aspect: solide gris

Point de fusion: 53 °C



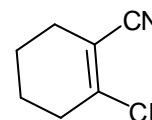
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.65 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$  Hz) ; 2.93 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$  Hz) ; 7.23 (m, 1H, 1CH); 7.36 (m, 2H, 2CH); 7.88 (m, 1H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 26,3; 27,7; 108,0; 117,2; 126,0; 127,3; 127,7; 130,3; 131,0; 136,6; 143,2.

**2-Chlorocyclohex-1-ène-carbonitrile (27)**

Rendement: 88 %

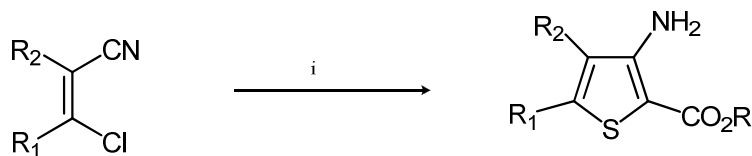
Aspect: cristaux bruns



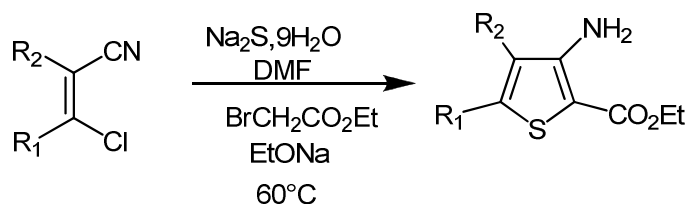
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,70-1,82 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ); 2,31-3,38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,43-2,50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 20.7; 22.4; 28.3; 33.7; 109.8; 116.9; 147.5.

## 5.5.Synthèse d'éthyle ou méthyle 3-aminothiophène-2- carboxylate



4.1.1. Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle par utilisation de sulfure de sodium nonohydraté et de bromoacétate d'éthyle

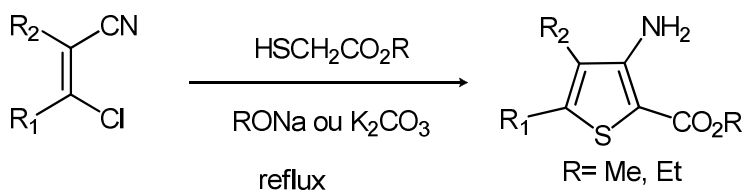
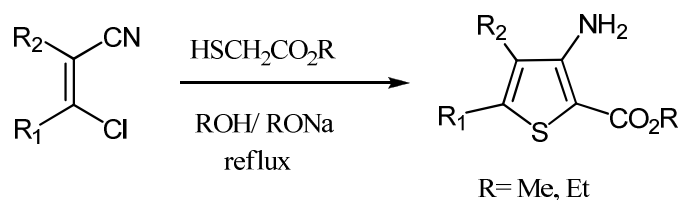


## Mode opératoire

Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 0,1 mmol (1éq) de sulfure de sodium nonohydraté sont mis en suspension dans 100 mL de DMF. Le mélange est chauffé à 40°C sous agitation pendant 30 minutes. 0,1 mmol (1éq) de 3-chloro-3-arylacrylonitrile est dissout dans 20 ml de DMF et ajouté en une seule portion. Le mélange réactionnel est mis sous agitation environ deux heures à 60°C, 0,1 mmol (1éq) de bromoacétate d'éthyle dissout dans 1 mL de DMF, sont additionnés goutte à goutte au milieu réactionnel. Après environ deux heures d'agitation à 60°C à nouveau, 0,1 mmol (1éq) d'éthanoate de sodium fraîchement préparés est ajouté en une seule portion. Après agitation d'une heure supplémentaire à 60°C, le mélange est décomposé après refroidissement sur environ 500 ml eau/glacé. Le précipité obtenu est filtré sous vide, rincé avec l'eau. Le solide est séché à température ambiante.

#### 4.1.2. Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle par utilisation de thioglycolates d'alkyle

Il y a plusieurs façons d'utiliser les thioglycolates en modifiant la base (méthanolate et éthanolate de sodium ou  $K_2CO_3$ ). Dans le cas où la base employée est l'éthanoate ou méthanolate de sodium, le solvant que l'on utilise souvent est soit l'éthanol, soit le méthanol.



#### Mode opératoire

Dans une solution de méthanolate ou éthanolate de sodium (2éq) dans le méthanol ou l'éthanol, est ajouté 1 éq de thioglycolate de méthyle ou de thioglycolate d'éthyle en une seule fois puis 1éq du composé de départ est ajouté goutte à goutte à 0°C et sous agitation vigoureuse. La réaction est suivie par CCM. Une partie du solvant est évaporé après 1h d'agitation à température ambiante. Le mélange obtenu est versé dans l'eau puis filtré et séché. Dans le cas où le produit ne précipite pas, extraire avec l'éther, ensuite la phase organique est séchée avec  $MgSO_4$  et évaporée sous pression réduite.

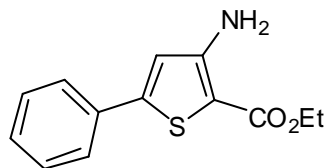


**3-Amino-5-phényl-thiophène-2-carboxylate d'éthyle (28)**

Rendement: 74 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 92-95 °C / lit: 103 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=7,5Hz); 4,32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 5,47 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,77 (s, 1H, CH); 7,38 (m, 3H, 3CH); 7,56 (m, 2H, CH).

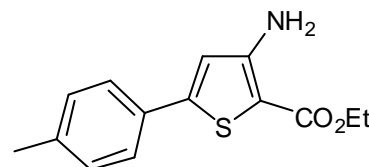
RMN <sup>13</sup>C δ: 14,5; 60,1; 115,5; 125,9; 128,9; 133,4; 148,9; 153,9; 164,6.

**3-Amino -5-(4-méthylphényl) thiophène -2-carboxylate d'éthyle (30)**

Rendement: 82 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 130-135 °C / lit: 110-111 °C



RMN <sup>1</sup>H (MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=7,5Hz); 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 5,45 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,73 (s, 1H, CH); 7,18 (d, 2H, CH, *J*=7,5Hz); 7,47 (d, 2H, CH, *J*=7,5Hz)

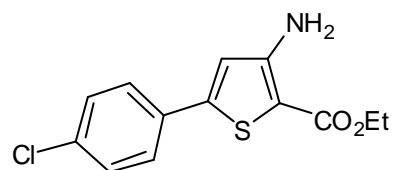
RMN <sup>13</sup>C δ: 14,6; 21,3; 60,0; 100,4; 115,0; 125,8; 129,2; 130,6; 139,0; 149,2; 154,2; 164,7.

**3-Amino -5-(4-chlorophényl) thiophène -2-carboxylate d'éthyle (32)**

Rendement: 83 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 102-103 °C / lit : 106-107 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,36 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=7,5Hz); 4,30 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 5,47 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,72 (s, 1H, CH); 7,29 (d, 2H, CH, *J*=7,5Hz); 7,46 (d, 2H, CH, *J*=7,5Hz).

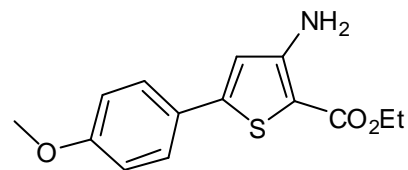
RMN <sup>13</sup>C:14.5; 60.1; 100.9; 115.7; 126; 130; 132; 134.2; 147; 165.

**3-Amino -5-(4-méthoxyphényl) thiophène-2-carboxylate d'éthyle (34)**

Rendement: 72 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 113-115 °C / lit: 119-120 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,30 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 5,47 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ); 6,64 (s, 1H, CH); 6,89 (d, 2H, CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,5 (d, 2H, CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ).

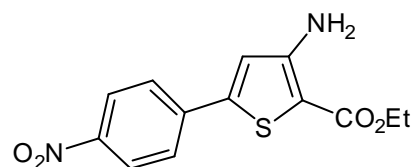
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 14,5; 55,3; 60,1; 114,3; 114,5; 116,2; 126,2; 127,2; 149,1; 154,3; 163,0; 164,6.

**3-Amino-5-(4-nitrophényl) thiophène-2-carboxylate d'éthyle (36)**

Rendement: 80 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 88 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 1,25 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7\text{Hz}$ ); 4,21 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7\text{Hz}$ ); 6,62 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7,15 (s, 1H, CH); 7,87 (d, 2H, 2CH,  $J=8,8\text{Hz}$ ); 8,23 (d, 2H, 2CH,  $J=8,8\text{Hz}$ ).

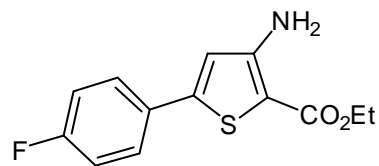
RMN  $^{13}\text{C}$ : 14.3; 59.7; 113.7; 123.9; 127.8; 138.8; 144.1; 147; 155.2; 163.4.

**3-Amino -5-(4-fluorophényl) thiophène-2-carboxylate d'éthyle (37)**

Rendement: 80 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 78 °C



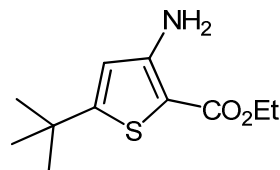
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34-1,40 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,27-4,36 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,3 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ); 6,7 (m, 2H, 2CH); 7,53 (m, 2H, 2CH).

**3-Amino -5-(4-tertio-butylphényl)thiophène-2-carboxylate d'éthyle (38)**

Rendement: 60 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 62-64 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=7,5Hz); 1,25 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 4,19 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 5,32 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,25 (s, 1H, CH).

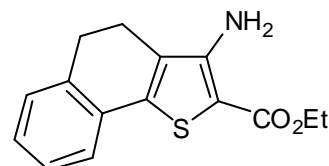
RMN <sup>13</sup>C δ: 14.6; 31.8; 34.9; 59.8; 98.7; 115.2; 153.8; 163.6; 164.7.

**3-Amino -4,5-dihydronaphtho[1,2-*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle (39)**

Rendement: 74 %

Aspect: solide gris

Point de fusion: 97-98 °C / lit 114-115 °C



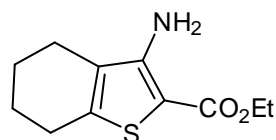
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=12,5 Hz); 2,19 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 2,97 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 4,32 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=12,5Hz); 5,43 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,22 (m, 1H, CH); 7,39 (m, 1H, CH); 7,63 (m, 1H, 1H); 7,90 (m, 1H, CH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 14.6; 20.8; 28.3; 60; 123.6; 126.7; 127.1; 128.1; 128.5; 129; 130.6; 135.5; 141.2; 151.6; 164.9.

**3-Amino-4,5-cyclohexylthiophène-2-carboxylate d'éthyle- (40)**

Rendement: 40 %

Aspect: huile orange



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,30-1,35 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=7,5Hz); 1,74-1,78 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,48-2,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,70-2,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.36-4.44 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz).

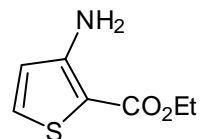
RMN <sup>13</sup>C δ: 14,5; 60,1; 115,5; 125,9; 128,9; 133,4; 148,9; 153,9; 164,6.

### 3-Aminothiophène-2-carboxylate d'éthyle (41)

Rendement: 90 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 70 °C; Lit: 68 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; DMSO) δ: 1,25 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J=7,5Hz); 4,15 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7,5Hz); 6,24 (d, 1H, CH, J=7,5Hz); 6,8 (d, 1H, CH, J=7,5Hz); 7,21 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

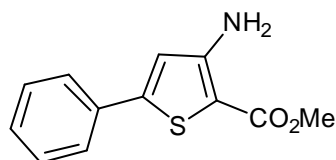
### Préparation des 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyles

#### 3-Amino-5-phénylthiophène-2-carboxylate de méthyle (29)

Rendement: 83 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 147 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,65 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,04 (s, 1H, CH); 7,46-7,54 (m, 3H, 3CH); 7,67-7,70 (m, 2H, 2CH).

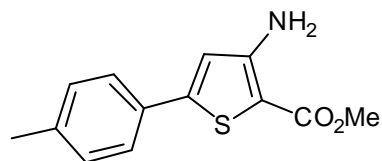
RMN <sup>13</sup>C δ: 50,9; 96,6; 116,1; 125,5; 128,7; 128,9; 129,1; 132,7; 147,5; 155,5; 163,9.

**3-Amino-5-(4-méthylphényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle (31)**

Rendement: 78 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 140 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,57 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,91 (s, 1H, CH); 7,21-7,24 (d, 2H, 2CH, J=7,5Hz); 7,48-7,51 (d, 2H, 2CH, J=7,5Hz).

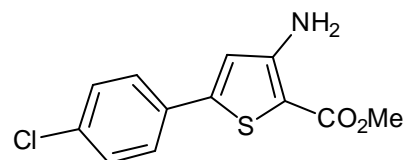
RMN <sup>13</sup>C δ: 20,7; 50,8; 96,1; 115,5; 125,4; 129,5; 129,9; 138,8; 147,7; 155,5; 163,9.

**3-Amino-5-(4-chlorophényl) thiophène-2-carboxylate de méthyle (33)**

Rendement: 67 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 140 °C / lit : 139-141 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 3,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,6 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,98 (s, 1H, CH); 7,46-7,50 (d, 2H, 2CH, J=10Hz); 7,61-7,65 (d, 2H, 2CH, J=10Hz).

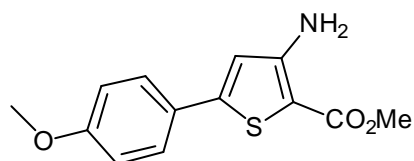
RMN <sup>13</sup>C δ: 51,0; 96,9; 116,7; 127,2; 129,1; 131,6; 133,6; 145,9; 155,4; 163,8.

**3-Amino-5-(4-méthoxyphényl) thiophène-2-carboxylate de méthyle (35)**

Rendement: 78 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 160 °C / lit 181-182 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 3,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,56 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,84 (s, 1H, CH); 6,99-7,03 (d, 2H, 2CH, J=8,25Hz); 7,53-7,56 (d, 2H, 2CH, J=8,2Hz) .

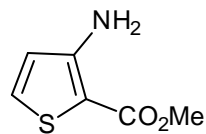
RMN <sup>13</sup>C δ: 50,8; 55,3; 95,6; 114,4; 114,5; 125,3; 127,0; 147,7; 155,7; 160,0; 163,9.

**3-Aminothiophène-2-carboxylate de méthyle (42)**

Rendement: 70 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 70 °C; Lit: 68 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz; DMSO)  $\delta$ : 3,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,58 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,6 (d, 1H, CH, J=5,5 Hz); 7,52 (d, 1H, CH, J=5,5 Hz).

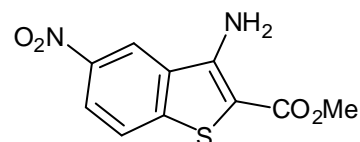
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 50,8; 97,2; 120,2; 132,3; 155,2; 164,0

**3-Amino-5-nitrobenzo[b]thiophène-2-carboxylate de méthyle (43)**

Rendement: 94 %

Aspect: Solide jaune

Point de fusion: 245 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz; DMSO)  $\delta$ : 3,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,44 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 8,00 (d, 1H, CH,  $^2J=8,75\text{Hz}$ ); 8,24 (dd, 1H, CH,  $^2J=8,7\text{Hz}$ ,  $^3J=2,2\text{Hz}$ ); 9,20 (d, 1H, CH,  $^3J=2,25\text{Hz}$ ).

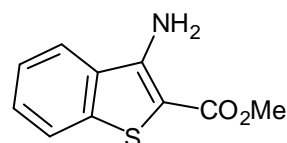
RMN  $^{13}\text{C}$ : 51,5; 96,8; 119,4; 122,0; 124,3; 131,4; 144,5; 144,9; 149,7; 164,3.

**3-Aminobenzo[b]thiophène-2-carboxylate de méthyle (44)**

Rendement: 30 %

Aspect: solide jaune

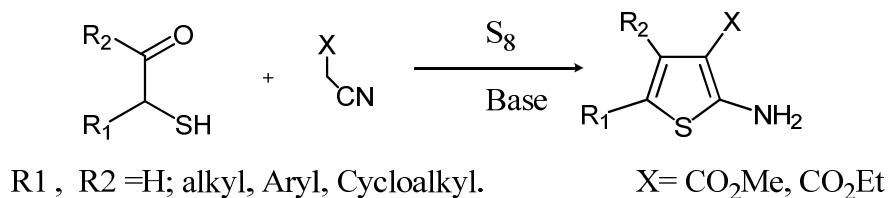
Point de fusion: 109-110 °C /lit: 110-111 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz; DMSO)  $\delta$ : 3,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,20 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,35-7,41 (t d, 1H, CH,  $^2J=8\text{Hz}$ ,  $^3J=1\text{Hz}$ ); 7,46-7,52 (t d, 1H, CH,  $^2J=7,5\text{Hz}$ ;  $^3J=1\text{Hz}$ ); 7,79-7,83 (d, 1H, CH,  $J=8\text{Hz}$ ); 8,11-8,14 (d, 1H, CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ).

RNM  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 51,2; 94,5; 123,1; 123,9; 128,5; 131,4; 138,8; 149,8; 164,9.

## 4.1.3. Synthèse de 2-aminothiophène-3- carboxylate d'éthyle ou méthyle

**Mode opératoire**

Dans un ballon de 250 ml contenant 150 ml d'éthanol absolu est introduit 1 éq de cétone et 1éq (0.1mol) de malonitrile. A ce mélange est ensuite ajouté 1.1 éq (0.11 atome /g) de soufre et 10 ml de morpholine. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C

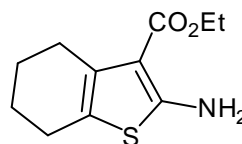
La réaction est suivie par CCM. Le solvant est évaporé à presque sec puis le résidu dans un mélange d'eau/glacé si un précipité se forme, filtré et séché.

**2-Amino-4,5-cyclohexylthiophène-3-carboxylate d'éthyle (45)**

Rendement: 87 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 113 °C /lit : 95-115 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-136 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J=7,5Hz); 1,69-1,75 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,47-2,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,69-2,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,21-4,23 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7,5Hz); 5,95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

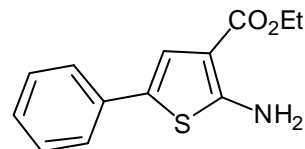
RMN <sup>13</sup>C δ: 14,5; 22,8; 23,2; 24,5; 26,9; 59,4; 105,7; 117,6; 132,4; 161,7; 166,1

**2-Amino-5-phenylthiophène-3-carboxylate d'éthyle (46)**

Rendement: 94 %

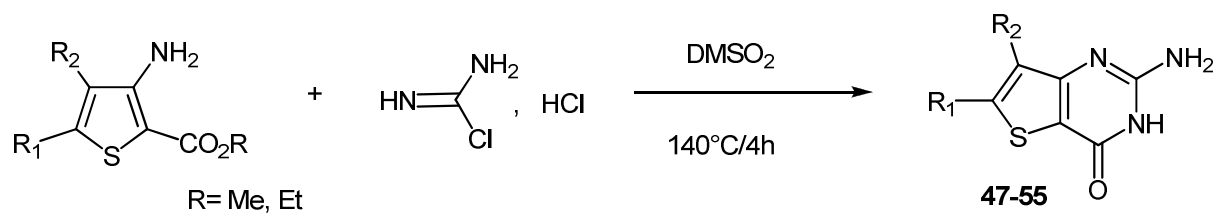
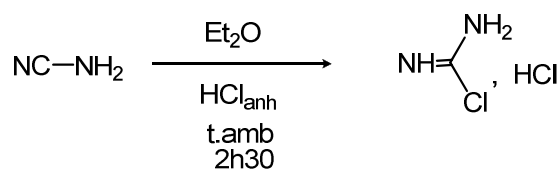
Aspect: solide jaune

Point de fusion: 122 °C / lit: 123-124 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34-1,40 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J=7,5Hz); 4,26-4,35 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7,5Hz); 6,02(s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,17-7,25 (m, 2H, 2CH); 7,30-7,36 (m, 2H, 2CH); 7,42-7,47 (m, 2H, 2CH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 14,5; 59,9; 107,9; 121,2; 122,8; 124,7; 124,8; 126,6; 128,8; 134,0; 162,0; 165,4.

**4.2. Synthèse de 2-aminothiéno [3,2-*d*] pyrimidinones****4.2.1. Synthèse de chlorhydrate de chloroformamide**



**Mode opératoire:**

Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique ; sont placés 47,61 mmol cyanamide et 150 mL de Et<sub>2</sub>O puis à l'aide des tubes à gaz HCl gaz est administré au système. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec Et<sub>2</sub>O puis séché au dessiccateur sous vide. Rendement: 95%. Aspect: produit blanc,

4.2.2. Synthèse de 2-aminothiéno [3,2-*d*] pyrimidinones**Mode opératoire**

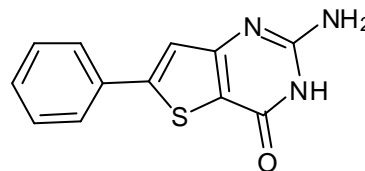
Dans un ballon de 100 mL sont introduites 6,7 mmol d'éthyle ou méthyle 3-amino-5Arylthiophenes-2-carboxylate, 2 éq de chlorhydrate de chloroformamide et 4 éq de DMSO<sub>2</sub>. Le mélange est chauffé à 140°C pendant 4 h puis refroidit avant l'ajout de 15 ml d'eau. Le mélange est de nouveau agiter pendant ½ h, puis basifié avec une solution d'hydroxyde d'ammoniac. Le précipité formé est filtré puis séché à vide.

**2-Amino-6-phénylthiéno [3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (47)**

Rendement: 67 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 318 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 6,47 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,36-7,48 (m, 4H, 4CH); 7,74-7,77 (m, 2H, 2CH); 11,07 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 111,3; 119,8; 125,8(2C); 129,2(3C); 132,9; 149,9; 154,5; 157,9; 160,7.

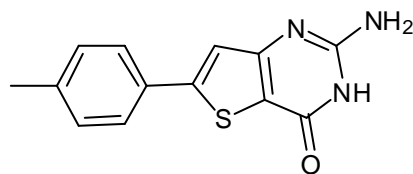
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS +H]<sup>+</sup> : 244,0539; trouvée : 244,0539.

**2-Amino-6-(4-p-tolylthiéno [3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (48).**

Rendement: 57 %

Aspect: solide beige

Point de fusion: 350 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; DMSO) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,42 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,26 (d, 2H, 2CH, *J*=8Hz); 7,34 (s, 1H, CH); 7,64 (d, 2H, 2CH, *J*=8Hz); 11 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 20,8; 110,9; 119,2; 125,7; 129,7; 130,2; 139,0; 150,1; 154,5; 158,0; 160,0.

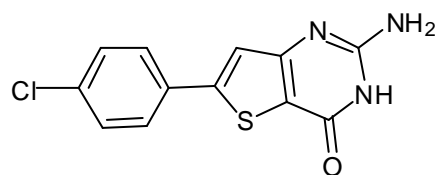
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS + Na]<sup>+</sup>: 280,0515; trouvée : 280,0519.

**2-Amino-6-(4-chlorophényl)thiéno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one. (49)**

Rendement: 40 %.

Aspect: solide brun

Point de fusion: 321-323 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 6,58 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,44 (s, 1H, CH); 7,49-7,52 (d, 2H, 2CH, *J*=8,5Hz); 7,78 (d, 2H, 2CH, *J*=8,5Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 111,7; 120,0; 127,6; 129,2; 131,7; 133,8; 148,6; 154,4; 157,7; 159,5; 178,8.

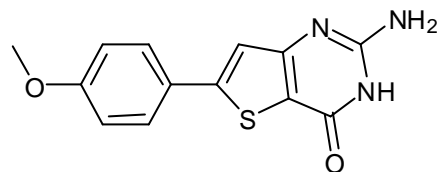
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>OS + Na]<sup>+</sup>: 299,9969; trouvée : 299,9975.

**2-Amino-6-(4-méthoxyphényl)thiéno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (50)**

Rendement: 45 %.

Aspect: Solide brun

Point de fusion: 325 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,60 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,99-7,02 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 7,29 (s, 1H, CH); 7,68-7,71 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 55,3; 110,5; 114,6; 117,8; 125,4; 127,4; 150,5; 154,0; 157,5; 160,2

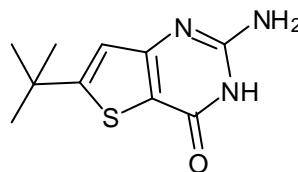
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup>: 274,0645; trouvée : 274,0641.

**2-Amino-6-tertio-butylthiéno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one (51)**

Rendement: 67 %.

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 344 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 1,33 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 6,31 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,75 (s, 1H, CH); 10,91 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 31,5; 34,8; 109,9; 118,6; 154,3; 158,0; 159,9; 164,9.

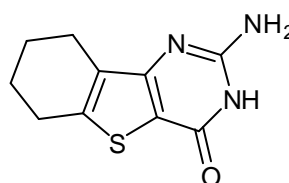
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS + Na]: 246,0672; trouvée : 246,0683.

**2-Amino-[6,7-b]cyclohexylthiéno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one. (52)**

Rendement: 52 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 323 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 1,75 (m, 6H, 2CH<sub>2</sub>); 2,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,42 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 10,91 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C: 21.5; 22.8; 23; 25.5; 108.8; 130.2; 144.2; 154.3; 157.8; 158.9

SM:[M +H]<sup>+</sup>=222.07

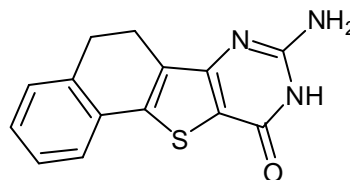
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 222,0696; trouvée : 222,0713.

**2-Amino-[6,7-b]tetrahydronaphalènethiéno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-one (53).**

Rendement: 86 %.

Aspect: solide brun

Point de fusion: 350 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 2,77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,59 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,26 (m, 3H, 3CH); 7,40 (m, 1H, CH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 20,8; 27,6; 110,4; 123,27; 126,3. 127,7; 128,8; 130,0; 131,0; 134,3; 136,0; 142,0; 154,4; 157,9.

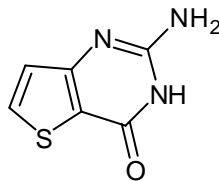
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS + Na]<sup>+</sup>: 292,0515 ; trouvée : 292,0531

**2-Aminothiéo[3, 2-*d*] pyrimidin-4(3*H*)-one (54)**

Rendement: 30 %

Aspect: solide beige

Point de fusion: 350 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 6,456 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,96 (d, 1H, CH, *J*=5,25Hz); 7,93 (d, 1H, CH, *J*=5,25Hz).

RMN <sup>13</sup>C: 112.2; 123.4; 134.4; 154.2; 158.2; 159.4.

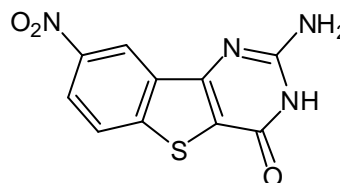
HRMS: *m/z* calculée pour [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>OS + Na]<sup>+</sup>: 190,0046; trouvée : 190,0056.

**2-Amino-[nitrobenzène]thiéno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one. (55).**

Rendement: 90 %

Aspect: solide jaune

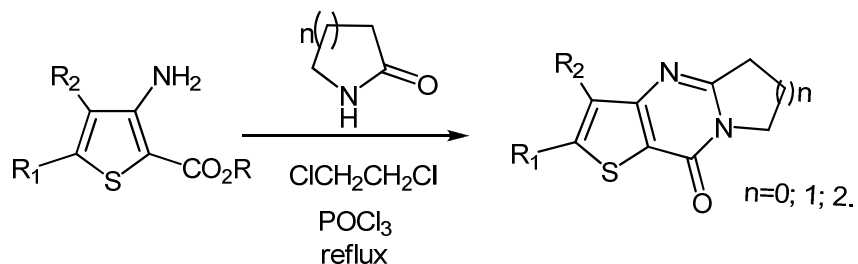
Point de fusion: 350 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; DMSO) δ: 7,01 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 8,30 (m, 2H, 2CH); 8,75 (m, 1H, CH); 11,15 (s, 1H, NH).

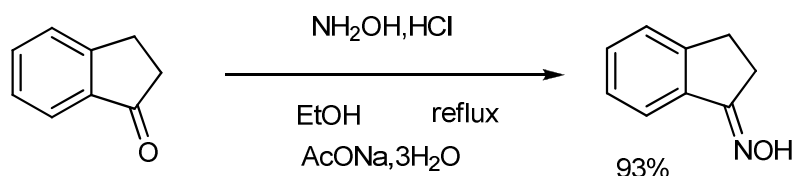
RMN <sup>13</sup>C: 113; 118.3; 122.3; 125.2; 133.6; 145; 146.5; 155.5; 158.1; 162.7.

### 4.3. Synthèse de thiéno [3,2-*d*] pyrimidinones



Certaines lactames sont disponibles dans le commerce mais d'autres sont à synthétiser.

#### 4.3.1. Synthèse de 2,3-dihydro-1*H*-indèn-1-one oxime



#### Mode opératoire

Dans un ballon de 500 mL muni d'un réfrigérant, 0.1 mol (1.1éq) de cétone sont dissous dans 150 mL d'éthanol. On ajoute 0.11 mol (1.1éq) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0.11 mol (1.1éq) d'acétate de sodium trihydraté. Après une à deux heures au reflux, le mélange est évaporé à sec sous pression réduite et on le reprend dans un mélange eau/glace en quantité suffisante pour bien dissoudre les sels. L'oxime précipitée est filtrée sur Büchner puis séché.

#### 2,3-Dihydro-1*H*-indèn-1-one oxime (74)

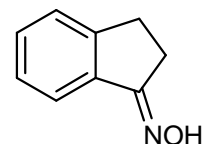
Rendement: 93 %

Aspect: Cristaux beiges

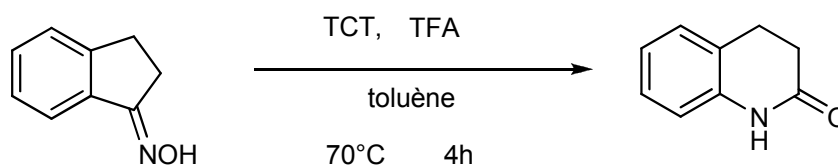
Point de fusion: 150 °C (lit: 146 °C).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,97-3,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,08-3,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,23-7,32 (m, 3H, 3CH); 7,70-7,73 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 9,32 (s, 1H, OH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 26,0; 28,6; 121,6; 125,6; 127,0; 130,4; 135,9; 148,5; 164,0.



## 4.3.2. Synthèse de 3,4-dihydro-2-(1H) quinolinone

**Mode opératoire**

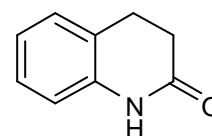
Dans un ballon de 50 mL sont introduits 18,4 mg de TCT (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine), 12 mL de TFA (Acide trifluoroacétique) et 8 mL de toluène. 2,94 g de l'oxime sont ajoutées au milieu puis le mélange est porté à 70°C pendant 4 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par colonne de chromatographie (Acétate d'éthyle/ Méthanol 9/1).

**3,4-Dihydro-2-(1H) quinolinone (75)**

Rendement: 62 %

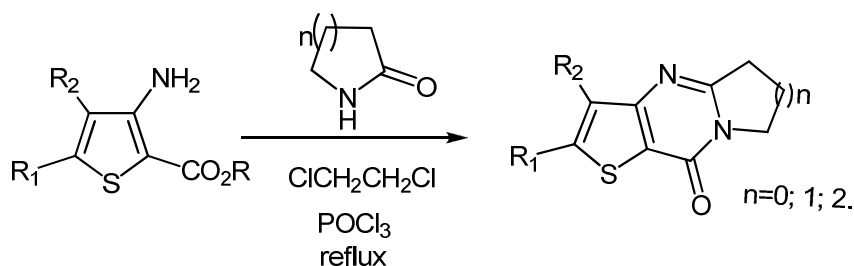
Aspect: solide blanc

Point de fusion: 152 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 2,73-2,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,95-3,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,20-7,36 (m, 3H, 3CH); 7,52-7,55 (d, 1H, 1CH, *J*=7.5Hz); 10.8 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 25,5; 27,8; 120,5; 125,7; 126,7; 129,6; 136,5; 147,6; 160,9.

4.3.3. Préparation de thieno [3,2-*d*] pyrimidinones**Mode opératoire:**

Dans un tricol de 250 mL contenant 200 mL de 1,2-dichloroéthane sont introduites 10 mol d'éthyl ou méthyl 3-aminothiophène carboxylate substitués avec 1,5 éq de lactame concerné. Le tout est mis sous agitation avant d'ajouter goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome, 1,5 éq de  $\text{POCl}_3$ . Le mélange est porté à reflux pendant de 1h30. L'évolution de la réaction est suivie par CCM.

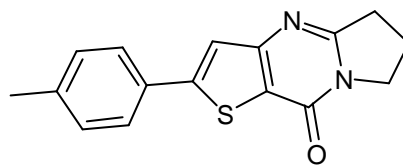
Le solvant est évaporé et le résidu est repris dans l'eau, puis le milieu est basifié avec une solution de 20%  $\text{KOH}$ , extrait avec de dichloromethane, séché avec  $\text{MgSO}_4$  et évaporé à sec. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol ou le méthanol.

**2-(4-Méthylphényl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-*a*]thiéo[3,2-*d*]pyrimidin-9(5*H*)-one (56)**

Rendement: 77 %

Aspect: cristaux jaune

Point de fusion: 213 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,25-2,37 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,14-3,21 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7,9\text{Hz}$ ); 4,19-4,25 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7,17\text{ Hz}$ ); 7,22-7,25 (d, 2H, 2CH,  $J = 8\text{ Hz}$ ); 7,38 (s, 1H, CH); 7,56-7,60 (d, 2H, 2CH,  $J = 8\text{ Hz}$ ).

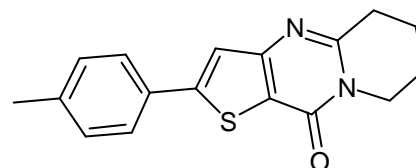
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 19,8; 21,3; 32,2; 46,6; 119,4; 120,0; 126,2; 126,3; 129,8; 130,5; 139,7; 152,5; 157,0; 158,8; 161,4.

**2-(4-Méthylphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-10H-pyrido[1,2-a]thiéno[3,2-d]pyrimidin-10-one (57)**

Rendement: 60 %

Aspect: cristaux beiges

Point de fusion: 220 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,92-2,02 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,96-3,02 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=6,5Hz), 4,07-4,11 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=5,7Hz); 7,22-7,25 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 7,35 (s, 1H, CH); 7,56-7,59 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 19,3; 21,3; 22,0; 31,7; 42,2; 119,2; 119,8; 125,8; 126,3; 129,8; 130,5; 134,4; 139,6; 152,6; 156,6; 156,8; 158,1.

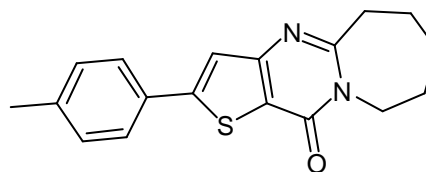
HRMS: *m/z* calculée pour [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 297,1056; trouvée : 297,1062.

**2-(4-Méthylphényl)-6,7,8,9-tétrahydrothiéno[3', 2', 4, 5] pyrimido[1, 2-a]azépin-11(5H)-one (58)**

Rendement: 69 %

Aspect: cristaux beiges

Point de fusion: 230 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,74-1,84 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>); 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,39-4,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,22-7,25 (d, 2H, 2CH, *J*=7,9 Hz); 7,36 (s, 1H, CH); 7,56-7,59 (d, 2H, 2CH, *J*=7,9 Hz).

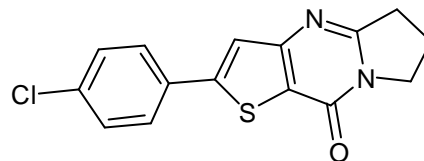


**2-(4-Chlorophényl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-a]thiéo[3,2-d]pyrimidin-9(5H)-one (59)**

Rendement: 50 %

Aspect: cristaux bruns

Point de fusion: 240 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,26-2,38 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 7,8 Hz); 3,15-3,21 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 7,8 Hz); 4,19-4,25 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 7,8 Hz); 7,37 (s, 1H, CH); 7,40-7,42 (d, 2H, 2CH, *J* = 4,2 Hz); 7,60-7,62 (t, 2H, 2CH, *J* = 4,2 Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 19,8; 32,2; 46,6; 120,3; 120,6; 127,5; 130,0; 129,3; 131,7; 135,0; 135,4; 150,7; 156,9; 158,7; 161,7.

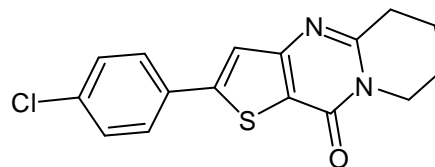
HRMS: *m/z* calculée pour [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 303,0353; trouvée : 303,0373.

**2-(4-Chlorophényl)-5,6,7,8-tetrahydro-10H-pyrido[1,2-a]thiéo[3,2-d]pyrimidin-10-one (60)**

Rendement: 68 %

Aspect: cristaux bruns

Point de fusion: 191 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,91-2,05 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,96-3,01 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 6,6 Hz); 4,06-4,10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 5,9 Hz); 7,34 (s, 1H, CH); 7,36-7,40 (d, 2H, 2CH, *J* = 8,4 Hz); 7,57-7,60 (d, 2H, 2CH, *J* = 8,4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 19,2; 22,0; 31,6; 42,3; 120,2; 127,7; 129,3; 131,8; 135,3; 150,8; 156,7; 156,9; 158

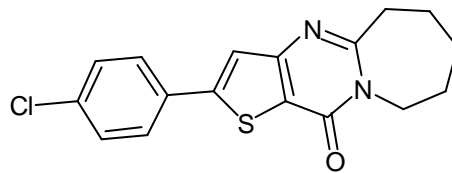
HRMS: *m/z* calculée pour [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 317,0510; trouvée : 317,0526.

**2-(4-Chlorophényl)-6,7,8,9-tetrahydrothiéno[3', 2', 4, 5]pyrimido[1, 2-a]azépin-11(5H)-one. (61)**

Rendement: 50 %

Aspect: cristaux bruns

Point de fusion: 160 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,85 (m, 6H, 2CH<sub>2</sub>); 3,07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,36 (s, 1H, CH); 7,38-7,39 (d, 2H, 2CH, *J*=10,75Hz); 7,57-7,62 (d, 2H, 2CH, *J*=10,75Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 23,5; 27,7; 29,8; 37,7; 42,7; 120,5; 127,6; 129,5; 131,8; 135,3; 151,0. 156,6; 157,8; 161,8.

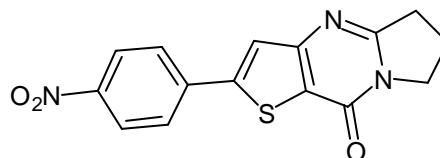
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 331,0687; trouvée : 331,0666.

**2-(4-Nitrophényl)-5,6,7,8-tétrahydro-10H-pyrido[1,2-a]thiéno[3,2-d]pyrimidin-10-one (62)**

Rendement: 60 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 300 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,25-2,34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,11-3,18 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 4,15-4,21 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 7,50 (s, 1H, CH); 7,76-7,79 (d, 2H, 2CH, *J*=8,6 Hz); 8,22-8,26 (d, 2H, 2CH, *J*=8,6Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 19,8; 32,2; 46,9; 122,2; 124,5; 127,0; 139,1; 148,0; 149,0; 156,6; 157,8; 162,2.

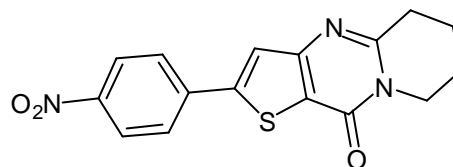
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup>: 314,0594; trouvée : 314,0594.

**2-(4-Nitrophényl)-5,6,7,8-tétrahydro-10H-pyrido[1,2-a]thiéno[3,2-d]pyrimidin-10-one (63)**

Rendement: 66 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 250 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,95-2,08 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,02-3,07 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=6,5Hz); 4,01-4,15 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=6,5 Hz); 7,55 (s, 1H, CH); 7,83-7,86 (d, 2H, 2CH, *J*=8,75); 8,26-8,32 (d, 2H, 2CH, *J*=8,75Hz)

RMN <sup>13</sup>C δ: 19,1; 21,9; 31,5; 42,5; 122,2; 124,5; 127,0; 139,2; 147,9; 148,9; 157,5; 157,8.

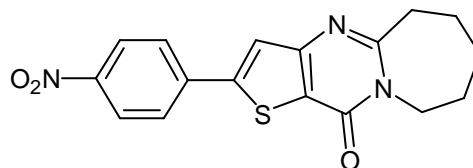
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup>: 328,075; trouvée : 328,0765.

**2-(4-Nitrophényl)-6,7,8,9-tétrahydrothiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-*a*]azépin-11(5H)-one  
(64)**

Rendement: 63 %

Aspect: cristaux bruns

Point de fusion: 236 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,87 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>); 3,09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,53 (s, 1H, CH); 7,85 (d, 2H, 2CH, *J*=4,15Hz); 8,29-8,31 (d, 2H, 2CH, *J*=4,15Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 25,1; 27,7; 29,5; 37,5; 42,8; 122,7; 124,0; 127,7; 139,3; 147,9; 148,8; 156,4; 157,8; 162,2.

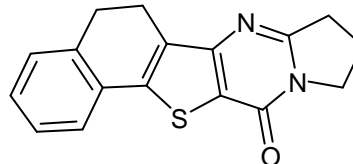
HRMS: *m/z* calculée pour [C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup> : 342,0907; trouvée : 342,0898.

**5,6,9,10-Tétrahydronaphtho[2',1':4,5]thiéno[3,2-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-12(8H)-one  
(65)**

Rendement: 30%

Aspect: cristaux bruns

Point de fusion: 286 °C.



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,02 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 4,25 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 7,27 (m, 3H, 3CH); 7,48 (m, 1H, CH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 20,0; 21,3; 28,4; 32,3; 46,6; 119,6; 123,8; 127,2; 128,3; 129,0; 130,6; 132,0; 136,4; 144,4; 156,5; 157,3; 161,4.

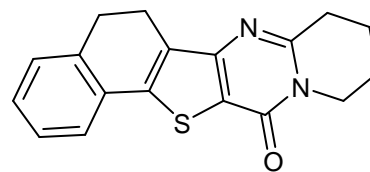
HRMS: *m/z* calculée pour [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup> : 295,090; trouvée : 290,0900

**5,6,8,9,10,11-Hexahydro-13H-naphtho[2',1':4,5]thiéno [3,2-d] pyrido [1,2-a] pyrimidin-13-one (66)**

Rendement: 42 %

Aspect: cristaux bruns

Point de fusion: 245 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,98 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ); 3,01 (m, 6H, 3 $\text{CH}_2$ ); 4,10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,27 (m, 3H, 3CH); 7,50 (m, 1H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 19,3; 21,1; 22; 28,5; 31,7; 42,1; 119,3; 123,9; 127,1; 128,3; 128,7; 128,9; 130,6; 131,9; 136,4; 144,3; 154,5; 156,6; 158,4.

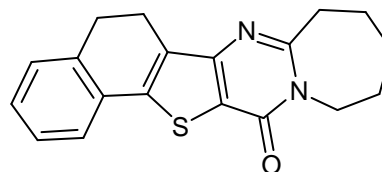
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}]^+$  : 309,1056; trouvée : 309,1069.

**5,6,9,10,11,12-Hexahydronaphtho[2'',1'':4',5']thiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-a]azépin-14 (8H)-one (67)**

Rendement: 51 %

Aspect: cristaux beiges

Point de fusion: 235 °C



NRM  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85 (m, 6H, 3 $\text{CH}_2$ ); 3.01 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ); 3.09 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.42 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.28 (m, 3H, 3CH); 7.49 (m, 1H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 21,1; 25,3; 27,8; 28,5; 29,6; 37,5; 42,7; 119,7; 123,9; 127,1; 128,3; 128,9; 130,7; 132,3; 136,4; 144,4; 154,5; 158,2; 161,4.

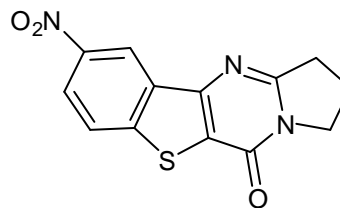
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}]^+$  : 323,1213; trouvée : 323,1216.

**9-Nitro-2,3-dihydro[1]benzothiéo[3,2-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one (68)**

Rendement: 53 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 303 °C.



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,36-2,48 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$  Hz); 3,29-3,36 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ Hz); 4,29-4,35 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ Hz); 8,01-8,04 (d, 1H, CH,  $J=7.5$ Hz); 8,39-8,43 (dd, 1H, CH,  $J=7.5$ Hz,  $^3J=1.5$ Hz); 9,19 (d, 1H, CH,  $J_3=1.5$ Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 19,9; 32,3; 47; 119,6; 122,7; 123,5; 124,2; 134,5; 145,9; 147,0; 153,8; 157,2; 163,0.

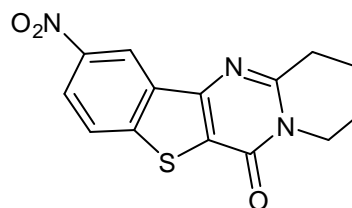
HRMS:  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$ : 288,0437; trouvée : 288,0447.

**2-Nitro-8,9,10,11-tétrahydro-6*H*-[1]benzothiéo[3,2-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-6-one (69)**

Rendement: 36 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 262 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,97-2,15 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ); 3,10-3,15 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ Hz); 4,15-4,20 (t, 2 H, 2  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$  Hz); 7,96-8,00 (d, 2 H, 2 CH,  $J=9$  Hz); 8,34-8,38 (dd, 1H, CH,  $J=9$ Hz,  $^3J=2,2$  Hz); 9,10-9,11 (d, 1 H, CH,  $^3J=2,2$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 19,2; 22,0; 31,8; 42,9; 50,3; 119,5; 122,7; 122,7; 124,1; 134,6; 145,8; 147,0; 151,8; 158,3; 158,4.

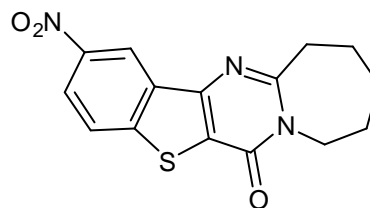
HRMS:  $m/z$  calculée pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$ : 302,0594; trouvée : 302,0611

**2-Nitro-9,10,11,12-tétrahydro[1]benzothiéo[3',2':4,5]pyrimido[1,2-a]azépin-6(8H)-one (70)**

Rendement: 55 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 246 °C.



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,81 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>); 3,19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,46 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7,96 (d, 1 H, CH, *J*=7,5Hz); 8,33 (dd, 1H, CH, *J*=7,5Hz, <sup>3</sup>*J*=2,2Hz); 9,05 (d, 1H, CH, <sup>3</sup>*J*=2,2Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 25,1; 27,6; 29,6; 37,4; 43,2; 119,4; 122,6; 123,2; 124,0; 134,8; 145,7; 147,0; 151,6; 158,2; 163,1.

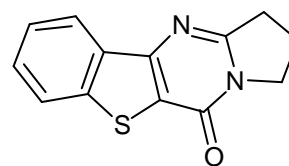
HRMS: *m/z* calculée pour [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup>: 316,0750; trouvée : 316,0754.

**2,3-Dihydro[1]benzothiéo[3,2-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1H)-one (71)**

Rendement: 88 %

Aspect: solide beige

Point de fusion: 210 °C.



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,27-2,39 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5 Hz); 3,21-3,27 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5 Hz); 4,22-4,28 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5 Hz); 7,42-7,55 (m, 2H, 2CH); 7,84-7,88 (d, 1H, CH, *J*=7,5 Hz); 8,21-8,24 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 19,9; 32,3; 46,8; 121,0; 122,9 (2C); 123,8; 124,9; 134,1; 141,5; 153,8; 157,6; 161,8.

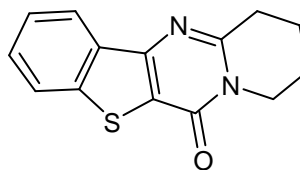
HRMS: *m/z* calculée pour [C<sub>13</sub>H<sub>10</sub> N<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 243,0587 ; trouvée : 243,0590.

**8,9,10,11-Dihydro-6H[1]benzothiéno[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-one. (72)**

Rendement: 60 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 149 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,90-2,02 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,02-3,07 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=5Hz); 4,07-4,12 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=5Hz); 7,40-7,54 (m, 2H, 2CH); 7,82-7,85 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 8,19-8,23 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 20,9; 22,3; 31,6; 42,5; 20,6; 123,8 (2C); 124,9; 128,3; 134,5; 151,9; 157,0; 158,9; 162,9.

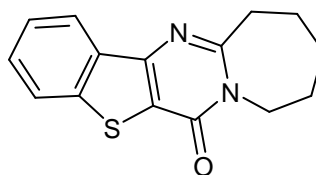
HRMS: *m/z* calculée pour [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 257,0747; trouvée : 257,0743.

**9,10,11,12-Tétrahydro[1]benzothiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-a]azepin-6(8H)-one (73)**

Rendement: 93 %

Aspect: cristaux beiges

Point de fusion: 165 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,71-1,85 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,13-3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,43-4,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,44-7,56 (m, 2H, 2CH); 7,86-7,89 (d, 1H, CH, *J*=7.5Hz); 8,24-8,28 (d, 1H, CH, *J*=7.5Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 25,3; 27,7; 29,4; 30,6; 37,5; 43,0; 121,2; 123,6; 123,9; 124,9; 143,6; 141,7; 151,8; 158,7; 161,9.

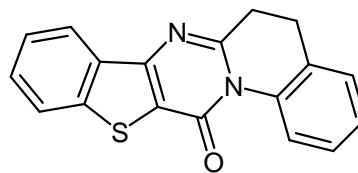
HRMS: *m/z* calculée pour [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 271,090; trouvée : 271,092

**5,6-Dihydro-13H-[1]benzothiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-a]quinolin-13-one. (76)**

Rendement: 47 %

Aspect: cristaux beiges

Point de fusion: 228 °C.



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,10-3,16 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 4,48-4,52 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,27-7,33 (m, 1H, CH); 7,43-7,62 (m, 4H, 4CH); 7,89-7,93 (m, 1H, CH); 8,40-8,44 (m, 1H, CH); 8,55-8,60 (m, 1H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 27,3; 39,7; 121,5; 123,4; 123,8; 125,0; 127,5; 127,7; 127,9; 128,9; 129,4; 131,9; 134,7; 136,8; 141,6; 151,5; 152,3; 158,3.

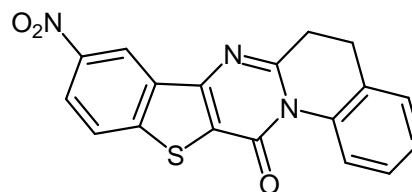
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}]^+$  : 305,0743; trouvée : 305,0767.

**9-Nitro-5,6-dihydro-13H-[1]benzothiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-a]quinolin-13-one. (77)**

Rendement: 57 %

Aspect: cristaux jaunes

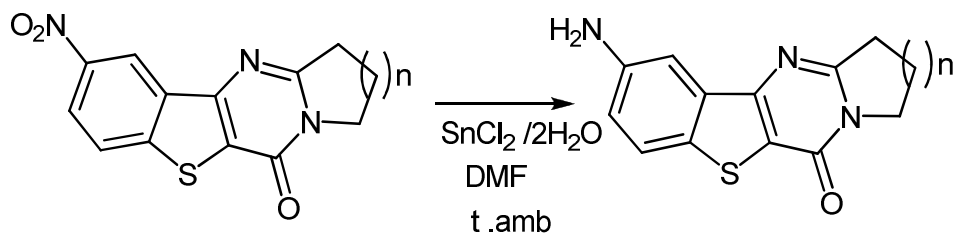
Point de fusion: 290 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,15-3,20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,49-4,54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,33-7,36 (m, 1H, CH); 7,50-7,60 (m, 1H, CH); 8,04-8,07 (d, 1H, CH,  $^2J=7.5$  Hz); 8,42-8,46 (dd, 1H, CH,  $^2J=7,5$  Hz,  $^3J=2,5$  Hz); 8,62-8,66 (m, 1H, CH); 9,28-9,29 (d, 1H, CH,  $^3J=2,5$  Hz).

HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$  : 350,0594; trouvée : 350,0577.



4.4. Synthèse des aminobenzothiéo[3,2-*d*]pyrimidinones:

## Mode opératoire général

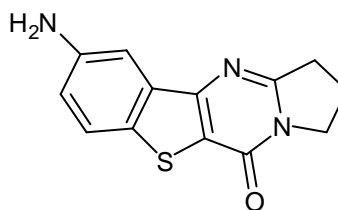
Dans un ballon de 50 mL sont introduites, 0,498 mmol (150 mg) de nitrobenzothiéo [3,2-*d*] pyrimidinone, 14,9 mmol de SnCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O et 5 mL de DMF. Le mélange est laissé sous agitation et à température ambiante pendant 4 h. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. Le produit de la réaction est repris dans l'eau, neutralisé avec l'hydrogénocarbonate de sodium, extrait avec de DCM, séché avec MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit obtenu est repris dans l'eau et le précipité est filtré sous vide.

9-Amino-2,3-dihydro[1]benzothiéo[3,2-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one (78)

Rendement: 50 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 275 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 2,18-2,24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,11-3,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,06-4,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,39 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,91-6,95 (m, 1H, CH); 7,33 (s, 1H, CH); 7,65-7,69 (m, 1H, CH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 19,3; 31,6; 46,6; 105,5; 118,5; 120,0; 123,8; 127,7; 135,2; 146,9; 152,9; 156,9; 162,3.

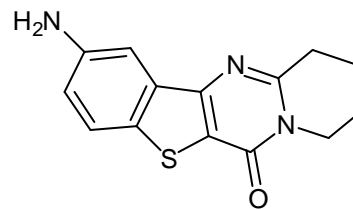
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 258,0696; trouvée : 258,0695.

**2-Amino-8,9,10,11-tétrahydro-6H-[1]benzothiéno[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-6-one  
(79)**

Rendement: 45 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 230 °C.



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; DMSO)  $\delta$ : 1,84-1,97 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,95-3,00 (t, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J=7,5$ Hz); 3,96-4,01 (t, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J=7,5$ Hz); 5,28 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,91-6,95 (dd, 1H, CH,  $^2J=7,5$ Hz,  $^3J=2,5$  Hz); 7,35-7,36 (d, 1H, CH,  $^3J=2,5$  Hz); 7,57-7,61 (d, 1H, CH,  $^2J=7,5$ Hz).

RMN <sup>13</sup>C  $\delta$ : 15,8; 21,3; 31,1; 42,0; 105,8; 118,5; 119,7; 123,7; 127,9; 135,2; 146,7; 151,0; 157,3; 158,0.

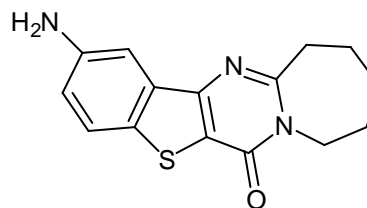
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 272,0852; trouvée : 272,0856.

**2-Amino-9,10,11,12-tétrahydro[1]benzothiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-a]azepin-6(8H)-one  
(80)**

Rendement: 44%

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 213°C.



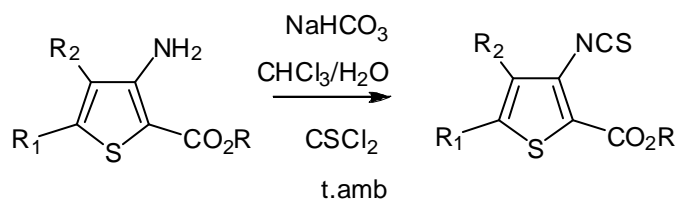
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 1,70-1,76 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>); 3,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,35-4,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,42 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,92-6,96 (dd, 1H, CH,  $^2J=8,5$ Hz,  $^3J=2$ Hz); 7,34 (d, 1H, CH,  $^3J=2$ Hz); 7,66-7,69 (d, 1H, CH,  $^2J=8,5$ Hz).

RMN <sup>13</sup>C  $\delta$ : 24,; 27,0; 28,8; 36,5; 42,0; 105,5; 118,5; 120,2; 123,7; 127,8; 135,4; 147,0; 150,8; 157,9; 161,9.

HRMS: m/z calculée pour [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS + H]<sup>+</sup>: 286,100; trouvée : 286, 1006.

#### 4.5. Synthèse des thiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-11(4*H*)-ones

##### 4.5.1. Synthèse du 3-isothiocyanato-thiophène-2-carboxylate d'éthyle ou méthyle



#### Mode opératoire général :

Dans un ballon de 50 mL, 2,2 mmol (2 $\text{éq}$ ) d'hydrogénocarbonate de sodium sont introduites avec 3 mL de chloroforme et 1,5 mL d'eau. L'ensemble est mis sous agitation avant d'ajouter 1 $\text{éq}$  de thiophosgène, puis 1  $\text{éq}$ . d'aminothiophène substitué dissous dans 4 mL de chloroforme est additionnée au milieu réactionnel pendant 10 min. La réaction se poursuit à température ambiante pendant 2 h avant de l'extraire rapidement avec de 10 x 3 mL de chloroforme.

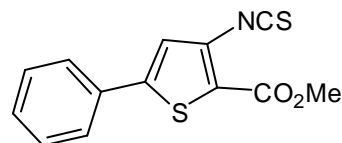
La phase organique est lavée avec l'eau, séchée avec  $\text{MgSO}_4$  puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

**3-Isothiocyanato-5-phénylthiophène-2-carboxylate d'éthyle (81)**

Rendement: 82 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 132 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,08 (s, 1H, CH); 7,43(m, 3H, 3CH); 7,58(m, 2H, 2CH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 52,5; 122,7; 125,7; 128,8; 129,3; 129,9; 130,5; 131,4; 136,6; 147,8; 160,2.

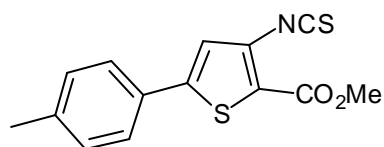
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2072 (NCS), 1684 (C=O)

**3-Isothiocyanato-5-(méthylphényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle (82)**

Rendement: 98 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 150 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,27 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,63 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 8,30 (s, 1H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 20,8; 52,2; 122,8; 125,6; 127,9; 129,7; 130,4; 136,5; 139,2; 148,1; 155,5; 160,2.

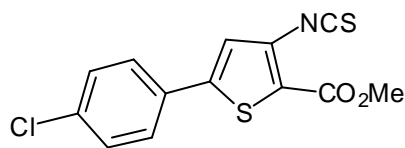
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2080,81 (NCS), 1687 (C=O)

**3-Isothiocyanato-5-(4-chlorophényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle (83)**

Rendement: 92 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 148 C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,52 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,74 (s, 1H, CH); 7,76 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 52,5; 123,3; 123,8; 127,5; 128,4; 129,2; 129,3; 130,3; 130,5; 134,5; 136,8; 146,3, 160,1.

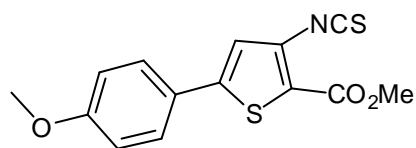
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2055 (NCS), 1684 (C=O)

**3-Isothiocyanato-5-(4-méthoxyphényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle (84)**

Rendement: 90 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 106 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,99 (d, 2H, 2CH,  $J=8,7\text{Hz}$ ); 7,54 (s, 1H, CH); 7,65 (d, 2H, 2CH  $J=8,7\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 52,1; 55,3; 114,6; 122,1; 123,9; 124,8; 129,3; 130,5; 136,4; 147,7; 159,9; 160,2.

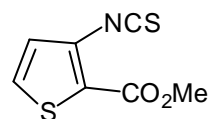
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2093 (NCS), 1686 (C=O)

### 3-Isothiocyanatothiophène-2-carboxylate de méthyle (85)

Rendement: 90 %

Aspect: solide ocre

Point de fusion: 62 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,47 (d, 1H, CH,  $J=5,5\text{Hz}$ ); 7,96 (d, 1H, CH,  $J=5,5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 52,4; 125,3; 126,6; 130,0; 132,8; 136,3; 160,3.

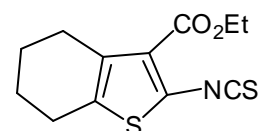
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2073 (NCS), 1704 (C=O)

### 2-Isothiocyanato-4,5,6,7-tétrahydrobenzothiophène-3-carboxylate d'éthyle (86)

Rendement: 90 %

Aspect: solide ocre

Point de fusion: 50 °C

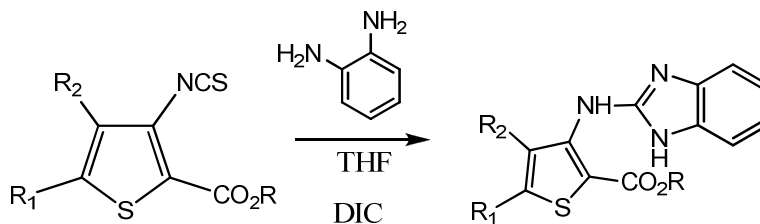


RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 1,69 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ); 2,53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,23 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 14,2; 22,2; 22,9; 25,2; 27,8; 61,6; 126,5; 132,0; 132,6; 134,8; 137,3; 161,9.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2121 (NCS), 1698,5 (C=O)

#### 4.5.2. Synthèse de méthyl 3-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-2-thiophène Carboxylates) substitués en position 4 et 5



#### Mode opératoire

Dans un ballon de 100 mL, 3 mmol d'O-phénylenediamine sont dissous dans 14,7 mL de THF anhydre. 1éq d'isothiocyanatothiophène dissout dans 24mL de THF est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel pendant 30 min.

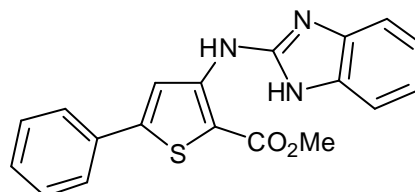
La réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 16 h puis 5 éq de DIC sont ajoutés. La réaction a duré de nouveau encore plusieurs heures (10-18). Le solvant est évaporé et le résidu est repris dans un mélange chloroforme/éther de pétrole puis dans une solution aqueuse d'éthanol afin d'éliminer au maximum l'urée.

#### 3-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)-5-phényl-2-thiophène carboxylate de méthyle (87)

Rendement: 52 %

Aspect: solide beige

Point de fusion: 350 °C dec



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,05 (m, 2H, 2CH); 7,33 (m, 1H, CH); 7,44-7,53 (m, 4H, 4CH); 7,72 (m, 2H, 2CH); 8,79 (s, 1H, CH); 9,88 (s, 1H, NH); 11,9 (s, 1H, NH).

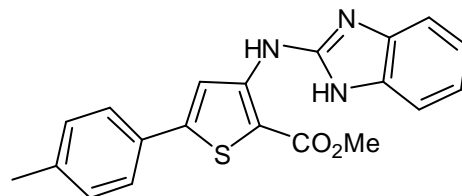
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 51,8; 103,8; 109,8; 116,7; 117,6; 125,8; 129,4; 129,5; 132,5; 142,5; 146,7; 148,2; 148,9; 163,8.

**3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylamino)-5-(4-méthylphényl)-2-thiophène carboxylate de méthyle (88)**

Rendement: 60 %

Aspect: solide beige

Point de fusion: 350 °C dec



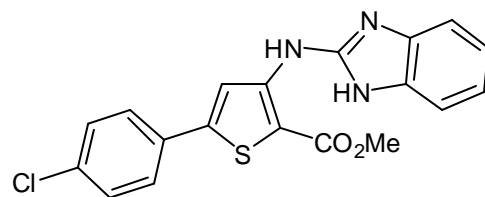
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,40 (m, 3H, 3CH); 7,30 (m, 3H, 3CH); 7,6 (m, 2H, 2CH); 8,74 (s, 1H, CH); 9,87 (s, 1H, 1NH); 11,93 (s, 1H, 1NH).

**3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylamino)-5-(4-chlorophényl)-2-thiophène carboxylate de méthyle (89)**

Rendement: 50 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 350 °C dec



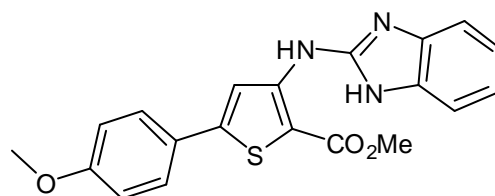
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,05 (m, 2H, 2CH); 7,33 (m, 2H, 2CH); 7,45 (s, 1H, CH); 7,57 (d, 2H, 2CH, *J*=8,5Hz); 7,76 (d, 2H, 2CH, *J*=8,5Hz); 9,86 (s, 1H, NH); 11,94 (s, 1H, NH).

**3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylamino)-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophène carboxylate de méthyle (90)**

Rendement: 63%

Aspect : solide brun

Point de fusion: 352°C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,07 (m, 3H, 3CH); 7,32 (m, 1H, CH); 7,45 (m, 2H, 2CH); 7,79 (m, 2H, 2CH).

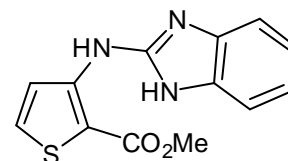


**3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylamino)-2-thiophène carboxylate de méthyle (91)**

Rendement: 69 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 350°C dec



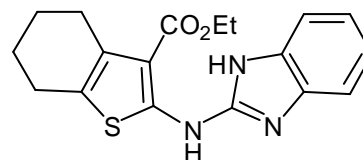
RMN<sup>1</sup>H (250MHz, DMSO)  $\delta$ : 7,04-7,05 (m, 2H, 2CH); 7,35-7,38 (m, 2H, 2CH); 7,89-7,91 (d, 1H, CH,  $J=5,5$  Hz); 8,45-8,47 (d, 1H, CH,  $J=5,5$  Hz); 9,84 (s, 1H, NH); 11,92 (s, 1H, NH).

**3-(1*H*-Benzimidazol-2-ylamino)-4,5,6,7-tétrahydro-1-benzothiophène-3-carboxylate d'éthyle (92)**

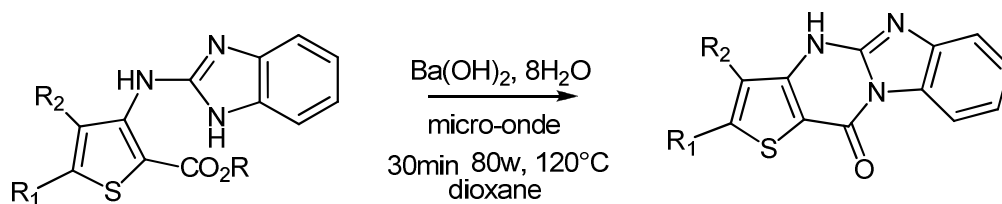
Rendement: 70 %

Aspect: solide beige

Point de fusion: 195 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 1,12-1,20 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J=7$ Hz); 1,68 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,06-4,08 (d, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J=7$  Hz) ; 6,5-6,6 (t, 1H, CH,  $J=7,5$  Hz); 6,76-6,79 (d, 1H, CH,  $J=7,8$ Hz); 6,97-7,00 (d, 1H, CH,  $J=7,8$ Hz); 7,08-7,02 (t, 1H, CH,  $J=7,5$ Hz); 10,99 (s, 1H, NH); 11,92 (s, 1H, NH).

4.5.3. Synthèse de thiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-11(4*H*)-ones**Mode opératoire**

Dans un monocol de 50 mL, la quantité désirée de produit intermédiaire est dissoute dans environ 5 mL de dioxane, 5 éq de Ba(OH)<sub>2</sub>, 8H<sub>2</sub>O est ajouté. Le mélange est mis en microonde préalablement paramétrée (la température, la puissance et la durée) puis l'irradiation est lancée.

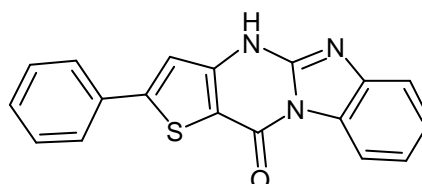
Le mélange réactionnel obtenu est filtré sous vide puis lavé successivement avec une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl, H<sub>2</sub>O, la dioxane, de dichlorométhane, et enfin avec l'acétate d'éthyle.

**2-Phénylthiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-11(4*H*)-one (93)**

Rendement: 79 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 394 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 7,09 (t, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 7,30 (t, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 7,39-7,54 (m, 4H, 4CH); 7,60 (s, 1H, CH); 7,81 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 8,41 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz).

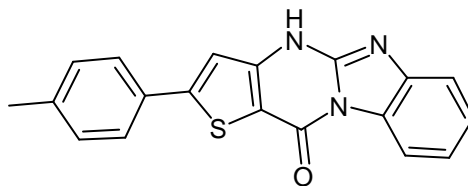
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS + Na]<sup>+</sup>: 340,0515; trouvée : 340,0521.

**2-(4-Méthylphényl)thiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-a]benzimidazol-11(4H)-one (94)**

Rendement: 54 %

Aspect: solide beige

Point de fusion: 413 °C



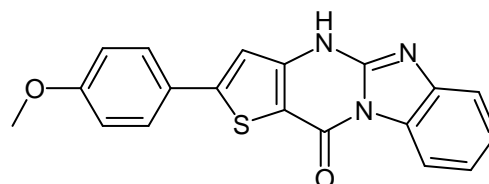
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,13-7,21(m, 1H, CH); 7,30-7,33(d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 7,37-7,47 (m, 2H, 2CH); 7,61 (s, 1H, CH); 7,73-7,76 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 8,43-8,46 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz).

HRMS: m/z calculée pour [C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS + Na]<sup>+</sup> : 354,0672; trouvée : 332,0683

**2-(4-Méthoxyphényl) thiéno[3',2' :4,5]pyrimido[1,2-a]benzimidazol-11(4H)-one (95)**

Rendement: 52 %.

Aspect: solide jaune.



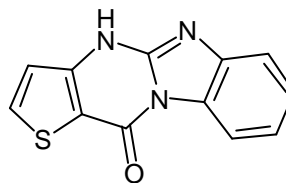
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,91-6,97 (m, 1H, CH); 7,01-7,04 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 7,17-7,23 (m, 1H, CH); 7,33-7,36 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 7,36 (s, 1H, CH); 7,71-7,74 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 8,35-8,38 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz)

**Thiéno[3',2':4,5]pyrimido[1,2-a]benzimidazol-11(4H)-one (96)**

Rendement: 97 %

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 401 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 7,24 (d, 1H, CH, *J*=5Hz); 7,28-7,35 (m, 2H, 2CH); 7,44 (d, 1H, CH, *J*=4,5Hz); 8,09 (d, 1H, CH, *J*=5Hz); 8,47 (d, 1H, CH, *J*=8Hz); 12,34 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 111,0; 111,2; 115,2; 120,6; 123,9; 125,6; 125,9; 133,0; 135,2; 150,0; 155,3; 158,0.

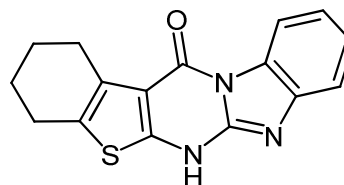
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS + Na]<sup>+</sup> : 242,0383; trouvée : 242,0389.

**2,3,4,6-Tétrahydro[1]benzothiéno[3',2' :4,5]pyrimido[1,2-a]benzimidazol-11(4H)-one  
(97)**

Rendement: 69 %

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 494,8 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 1,78 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,02 (t, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 7,24(t, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 7,37(d, 1H, CH, *J*=7,5Hz); 8,40 (d, 1H, CH, *J*=7,5Hz).

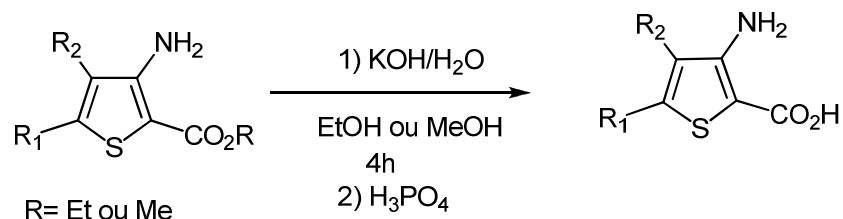
RMN <sup>13</sup>C δ: 22,2; 22,9; 24,5; 25,7; 109,1; 113,9; 114,6; 117,3; 121,2; 123,6; 128,2; 129,7; 141,6; 153,5; 157,3; 166,2.

SM (m/z):: 318.06

HRMS: m/z calculée pour [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>SO + Na]: 318,0672; trouvée : 318,0689

#### 4.6. Synthèse des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

##### 4.6.1. Synthèse des acides 3-aminothiophène-2-carboxylique



#### Mode opératoire général :

Dans un ballon de 250 mL, 0,1 mol de thiophène (1éq) est dissous dans 110 mL d'éthanol puis 50 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium, 0,4 mol (4éq) fraîchement préparée, sont ajoutés. Le tout est placé sous agitation et porté au reflux durant 4 heures. Au bout de ces quatre heures, le suivi par CCM indique la formation d'un nouveau produit beaucoup plus polaire que le produit de départ.

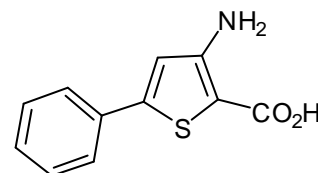
Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est repris à l'eau, extrait avec de l'éther pour éliminer les impuretés et l'acide formé reste en phase aqueuse (pH basique). Cette dernière est récupérée après acidification de la phase aqueuse jusqu'à pH neutre en utilisant l'acide ortho phosphorique. L'acide précipite, ce qui permet sa filtration et sa caractérisation décrite ci-dessous.

#### Acide 3-amino-5-phénylthiophène-2-carboxylique (98).

Rendement: 81%

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 103 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 6,78 (s, 1H, CH); 7,39-7,41 (m, 3H, 3CH); 7,59-7,61 (m, 2H, 2CH).

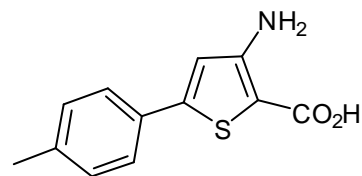
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 98,1; 116,2; 125,4; 128,9; 129,1; 132,9; 146,7; 155,0; 165,2.

**Acide 3-amino-5-(4-méthylphényl) thiophène-2-carboxylique (99).**

Rendement: 88 %.

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 184 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,88 (s, 1H, CH); 7,21 (d, 2H, 2CH,  $J=8\text{Hz}$ ); 7,47 (d, 2H, 2CH,  $J=8\text{Hz}$ ).

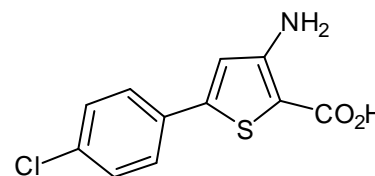
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 20,6; 96,8; 117,1; 124,6; 129,6; 131,4; 137,1; 141,5; 146,8; 162,1.

**Acide 3-amino-5-(4-chlorophényl)thiophène-2-carboxylique (100).**

Rendement: 70 %

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 146 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 6,96 (s, 1H, CH); 7,48 (d, 2H, 2CH,  $J=8,5\text{Hz}$ ), 7,91 (d, 2H, 2CH,  $J=8,5\text{Hz}$ ).

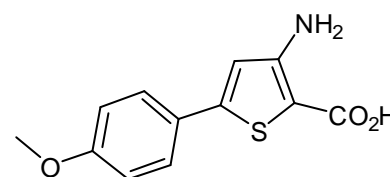
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 116,7; 127,2; 129,1; 131,8; 133,3; 145,1; 154,9; 165,2.

**Acide 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)thiophène-2-carboxylique (101).**

Rendement: 84 %.

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 142 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,83 (s, 1H, CH); 6,97 (d, 2H, 2CH,  $J=8,75\text{Hz}$ ); 7,53 (d, 2H, 2CH,  $J=8,75\text{Hz}$ ).

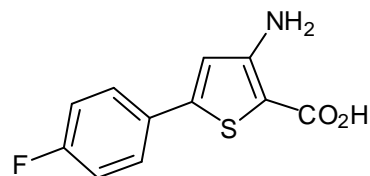
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 55,2; 114,5; 125,6; 126,0; 127,0; 146,6; 155,0; 159,8; 165,4.

**Acide 3-amino-5-(4-fluorophénylthiophène)-2-carboxylique (102).**

Rendement: 78 %

Aspect: solide brun

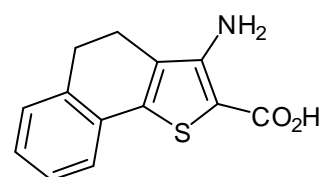
Point de fusion: 121 °C

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,91 (s, 1H, CH); 7,23 (m, 2H, 2CH); 7,63 (m, 2H, 2CH).**Acide 3-amino-5,-6-dihydronaphto[2',1',4,5] thiophène-2-carboxylique (103).**

Rendement: 80 %.

Aspect: solide vert

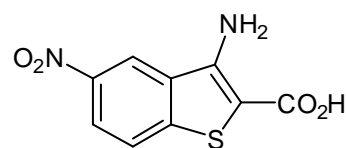
Point de fusion: 153 °C

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 2,60-2,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,85-2,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,18-7,20 (m, 3H, 3CH); 7,27-7,32 (m, 1H, CH).RMN <sup>13</sup>C δ: 20,4; 28,1; 97,7; 123,0; 127,0; 127,7; 128,2; 128,4; 130,1; 135,4; 138,9; 152,5; 165,80**Acide 3-amino-5-nitrobenzo[*b*]thiophène-2-carboxylique (104)**

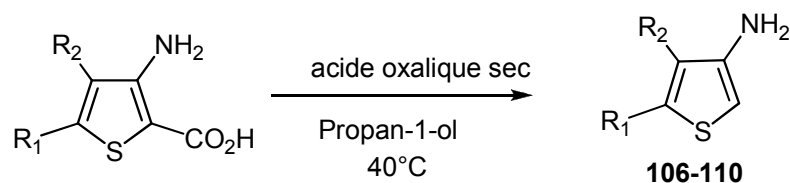
Rendement: 94 %

Aspect: solide rouge

Point de fusion: 203-205 °C

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 8,03-8,07 (d, 1H, CH, <sup>2</sup>J= 8,95Hz); 8,24-8,21 (dd, 1H, CH, <sup>2</sup>J=8,95 Hz, <sup>3</sup>J=2,15Hz); 9,14-9,15 (d, 1H, CH, <sup>3</sup>J=2,15Hz).

## 4.6.2. Synthèse des 3-aminothiophènes

**Mode opératoire général :**

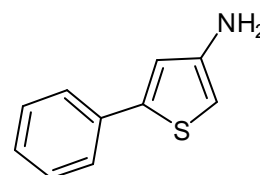
Dans un tricol de 100 mL, 0.02 mol du dérivé saponifié est placée en présence de 0.02 mol (1éq) d'acide oxalique anhydre. 6 mL de propan-1-ol sont ajoutés et le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 40°C durant deux heures. Pendant ce temps, un compte-bulle permet d'observer le dégagement de dioxyde de carbone. Une fois que le dégagement de CO<sub>2</sub> fini, on laisse la réaction revenir à température ambiante et on ajoute au milieu réactionnel 150 mL d'éther. Le produit qui précipite est filtré sur Buchner

**5-Phényl-3-thiophénamine (106)**

Rendement: 99 %

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 164 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 6,05 (d, 1H, CH, *J*=1,5Hz); 6,96 (d, 1H, CH, *J*=1,5Hz); 7,26 (t, 1H, CH, *J*=7,25Hz); 7,36 (t, 2H, 2CH, *J*=7,25Hz); 7,51 (d, 2H, 2CH, *J*=7,25Hz).

RMN <sup>13</sup>C δ: 97,2; 117,5; 124,7; 127,3; 129,0; 134,1; 141,3; 147,1; 161,2.

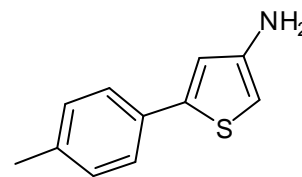


**5-(4-Méthylphényl)-3-thiophèneamine (107).**

Rendement: 98 %

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 167 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,01 (s, 1H, CH); 6,90 (s, 1H, CH); 7,17 (d, 2H, 2CH,  $J=8,2\text{Hz}$ ); 7,40 (d, 2H, 2CH,  $J=8,2\text{Hz}$ ).

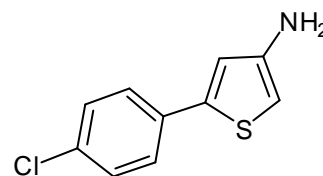
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 20,6; 95,5; 117,0; 124,1; 129,5; 131,4; 136,6; 141,3; 147,9.

**5-(4-Chlorophényl)-3-thiophèneamine (108).**

Rendement: 97 %.

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 196 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 6,03 (s, 1H, CH); 6,96 (s, 1H, CH); 7,41 (d, 2H, 2CH,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 7,53 (d, 2H, 2CH,  $J=8,5\text{Hz}$ ).

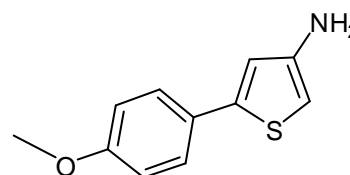
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 97,1; 118,0; 126,3; 128,9; 133,0; 139,8; 147,7; 162,0.

**5-(4-Méthoxyphényl)-3-thiophèneamine (109).**

Rendement: 98 %

Aspect: solide vert pâle

Point de fusion: 216 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,92 (d, 1H, CH,  $J=1,5\text{Hz}$ ); 6,81 (d, 1H, CH,  $J=1,5\text{Hz}$ ); 6,93 (d, 2H, 2CH,  $J=7,25\text{Hz}$ ); 7,44 (d, 2H, 2CH,  $J=7,25\text{Hz}$ ).

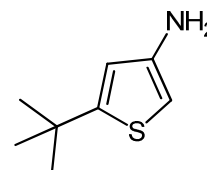
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 55,1; 95,5; 114,3; 116,5; 126,0; 126,9; 141,3; 147,4; 158,6; 161,9.

**5-Tertio-butyl-3-thiophèneamine (105).**

Rendement: 52 %

Aspect: solide vert

Point de fusion: 145 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 1.25 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 5.93 (s, 1H, CH); 6.41 (s, 1H, CH).

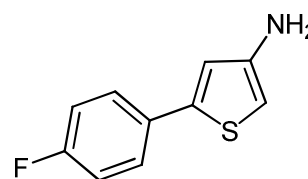
RMN <sup>13</sup>C δ: 31,6; 33,9; 95,2;116,2; 141,4; 154,7

**5-(4-Fluorophenyl)- 3-thiophèneamine (110) :**

Rendement : 83 %

Aspect : poudre jaune .

Point de fusion: 157°C



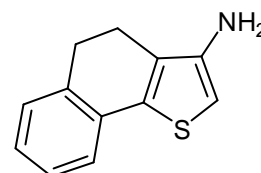
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO): δ : 6.05 (s, 1H, CH) ; 6.92 (s, 1H, CH) ; 7.20 (m ,2H, 2CH); 7.52 (m ,2H, 2CH).

**5,6-Dihydronaphto[2',1',4,5]-3-thiophèneamine (111).**

Rendement: 90 %.

Aspect: solide vert

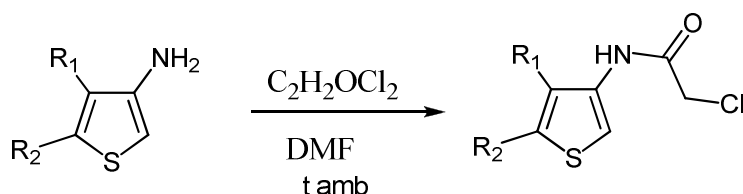
Point de fusion: 168 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 2.55 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5Hz); 2.84 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5Hz); 6.02 (s, 1H, CH); 7.08-7.21 (m, 4H, 4CH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 21,0; 28,1; 96,1; 121,8; 126,5; 126,8; 127,9; 129,4; 131,4; 134,1; 144,5; 161,6

## 4.6.3. Synthèse 2-chloro N-(3-thienyl) acétamide

**Mode opératoire :**

Dans un bicol de 100 mL est introduite 10 mmol de 3-aminothiophène substitué avec 10 mL de DMF puis 1,1 éq de chlorure de chloroacétyle ( $C_2H_2Cl_2O$ ) est additionné goutte à goutte.

Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant environ 1h30-2h.

L'évolution de la réaction a été suivie par CCM.

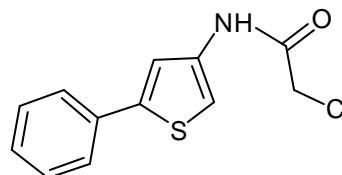
Le mélange est repris dans l'eau puis le précipité formé est essoré, séché et caractérisé.

**2-Chloro-N-(5-phényl-3-thiényl) acétamide (112).**

Rendement: 71 %.

Aspect : solide jaune pâle

Point de fusion: 128 °C



RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 4.24 (s, 2H,  $CH_2$ ); 7.31 (t, 1H, CH,  $J=7.5Hz$ ); 7.41 (t, 3H, 3CH,  $J=7.5Hz$ ); 7.57 (t, 3H, 3CH,  $J=7.5Hz$ ); 10.71 (s, 1H, NH)

RMN  $^{13}C$ : 43,0; 109,40; 117,34; 125,07; 127,91; 129,17; 133,27; 136,61; 141,65; 163,97

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3271 (NH), 1651 (C=O)

HRMS (APCI, m/z): = 252.0254

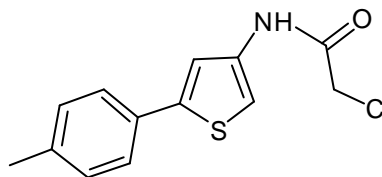
HRMS: m/z calculée pour  $[C_{12}H_{10}ClNOS + H]^+$ : 252,0244; trouvée : 252,0254.

**2-Chloro-N-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl]acétamide (113).**

Rendement: 56 %

Aspect: solide vert

Point de fusion: 121 °C.



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,21 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,17-7,20 (m, 2H, 2CH); 7,24-7,26 (m, 1H, CH); 7,45-7,48 (m, 2H, 2CH); 8,49 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 20,7; 43,0; 108,8; 116,8; 125,0; 129,7; 130,7; 136,4; 136,5; 141,8; 163,9

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3285 (NH), 1653 (C=O)

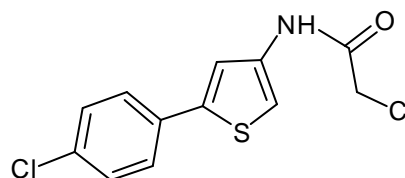
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNOS} + \text{H}]^+$ :266,0401; trouvée :266,0400.

**2-Chloro-N-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétamide (114).**

Rendement: 88 %.

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 135 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 4,24 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,43-7,48 (m, 3H, 3CH); 7,55-7,63 (m, 3H, 3CH); 10,73 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ : 43,3; 109,9; 117,9; 126,6; 129,1; 132,2; 132,3; 136,7; 140,2; 164,0

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3255 (NH), 1647 (C=O)

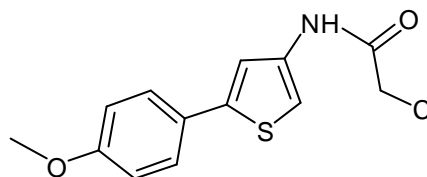
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NOS} + \text{H}]^+$ :285,9855; trouvée : 285,9862.

**2-Chloro-N-[5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl]acétamide (115).**

Rendement: 62 %

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 138 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,21 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,97 (d, 2H, 2CH,  $J=8,75\text{Hz}$ ); 7,27 (s, 1H, CH); 7,43 (s, 1H, CH); 7,50 (d, 2H, 2CH,  $J=8,75\text{Hz}$ ); 10,70 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 43,0; 61,6; 108,3; 114,5; 116,2; 126,0; 126,6; 136,7; 141,7; 159,1; 170,3

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3287 (NH), 1658 (C=O).

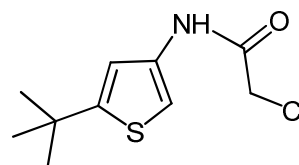
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S} + \text{H}]^+$ : 282,0350; trouvée : 282,0356.

**2-Chloro-N-(5-tertio-butyl-3-thiényl)acétamide (116).**

Rendement: 77 %

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 136 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 1,28 (s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ), 4,16 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,84 (s, 1H, CH), 7,28 (s, 1H, CH), 10,53 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 33,9; 38,7; 43,0; 106,5; 116,1; 134,9; 155,2; 163,7.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3278 (NH), 1648 (C=O)

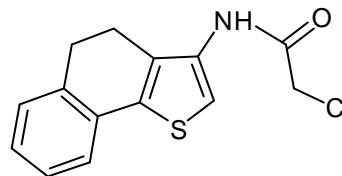
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNOS} + \text{H}]^+$ : 232,0557; trouvée : 232,0564.

**2-Chloro-N-(5,6-dihydronaphto[2',1',4,5]-3-thiényl)acétamide (117).**

Rendement: 73 %.

Aspect: solide vert

Point de fusion: 146 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,73 (d, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J=7,5$ Hz); 2,88 (d, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J=7,5$ Hz); 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,18-7,31 (m, 4H, 4CH); 7,60 (s, 1H, CH); 9,96 (s, 1H, NH).

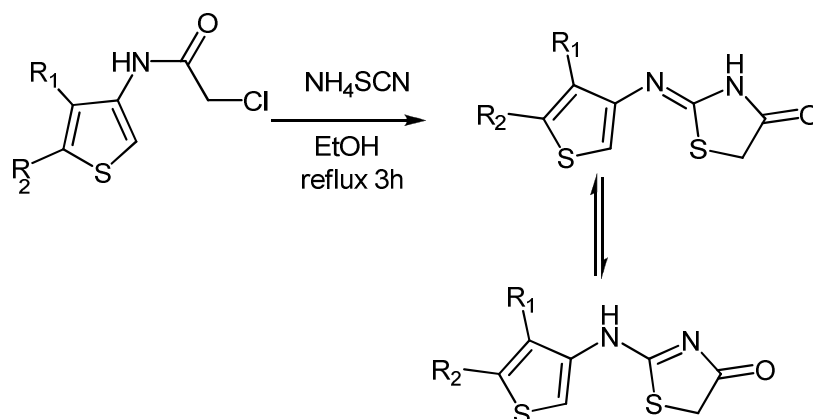
RMN <sup>13</sup>C  $\delta$ : 21,4; 27,9; 43,0; 110,7; 122,2; 127,0; 127,2; 128,0 130,6, 133,7; 133,8; 133,9; 134,3; 164,6.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3276 (NH), 1653 (C=O)

HRMS (APCI, m/z): = 278.0414

HRMS: m/z calculée pour [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNOS + H]<sup>+</sup>: 278,0401; trouvée : 278,0414.

## 4.6.4. Synthèse des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

**Mode opératoire**

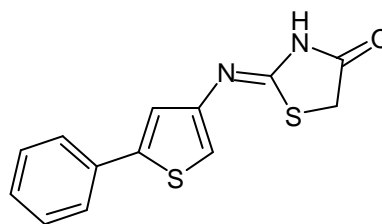
Dans un ballon de 50 mL contenant 15 mL d'éthanol, sont introduites 3,75 mmol des 2-chloro N-(3-thienyl) acétamide obtenus précédemment puis 2 éq d'ammonium thiocyanate est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est porté au reflux pendant environ 3 h et l'évolution de la réaction est suivie par CCM. Le produit est laissé au repos toute une nuit puis le précipité formé est filtré, lavé avec l'eau / éther de pétrole et caractérisé.

**2-[(5-Phényl-3-thiényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (118).**

Rendement: 58 %.

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 197 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 4,01 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 7,01 (s, 1H, CH); 7,27-7,46 (m, 4H, 4CH); 7,58-7,63 (m, 2H, 2CH); 11,55 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 35,0; 111,3; 117,5; 120,3; 125,0; 129,1; 133,1; 137,0; 142,3; 177,5, 188,0.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3060 (NH), 1602 (C=O)

HRMS (APCI, m/z): =275.0312

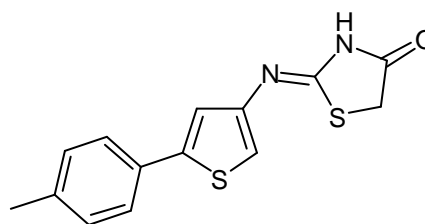
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$ : 275,0307; trouvée : 275,0312.

**2-[[5-(4-Méthylphényl)-3-thiényl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (119).**

Rendement: 48 %.

Aspect: solide vert

Point de fusion: 250 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,01 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,96 (s, 1H, CH); 7,19-7,24 (m, 2H, 2CH); 7,41-7,55 (m, 3H, 3CH); 11,53 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 20,7; 34,9; 110,7; 117,0; 119,7; 125,0; 129,7; 130,5; 137,5; 142,4; 177,4; 187,8.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2919 (NH), 1614 (C=O)

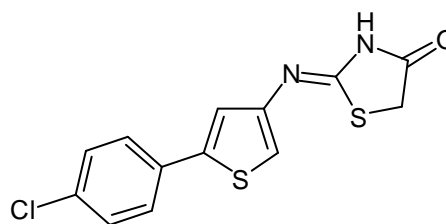
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 289,0464; trouvée : 289,0474.

**2-[[5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (120).**

Rendement: 46 %

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 280 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 4,02 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J=9,5Hz); 7,03 (s, 1H, CH); 7,30 (s, 1H, CH); 7,43-7,49 (m, 2H, 2CH); 7,61-7,65 (m, 2H, 2CH); 11,67 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 39,6; 111,8; 121,0; 126,8; 129,2; 132,0; 132,5; 137,1; 141,3; 177,8; 187,9.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3119 (NH), 1619 (C=O)

HRMS: m/z calculée pour [C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 308,9918; trouvée : 308,9925.

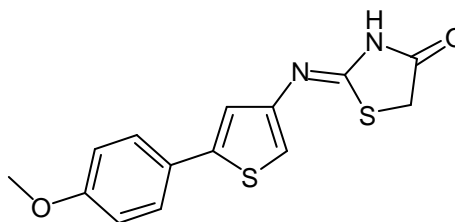


**2-[[5-(4-Méthoxyphényl)-3-thiényl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (121).**

Rendement: 90 %

Aspect: solide orange

Point de fusion: 219 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,02 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=9.5Hz); 6,92-7.00 (m, 2H, 2CH); 7,14 (s, 1H, CH); 7,33 (s, 1H, CH); 7,51-7,56 (m, 2H, 2CH); 11,75 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 18,5; 55,2; 110,1; 114,5; 119,1; 126,1; 126,5; 136,8; 142,3; 159,1; 177,5; 188,0.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3102 (NH), 1610 (C=O)

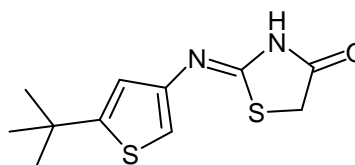
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 327,0223; trouvée : 327,0247.

**2-[[5-Tertio-butyl-3-thiényl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (122).**

Rendement: 55%

Aspect: solide vert

Point de fusion: 167°C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 1,30 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 4,00 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=9.5Hz); 6,96 (s, 1H, CH); 7,42 (s, 1H, CH); 11,35 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 32,1; 34,1; 108,5; 116,2; 118,8; 135,4; 156,0; 171,0; 187,8

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2955 (NH), 1603 (C=O)

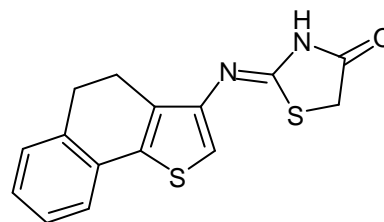
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 277,0440; trouvée : 277,0440.

**2-[(5,6-Dihydronaphto[2',1',4,5]-3-thiényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (123).**

Rendement: 74 %.

Aspect: solide vert

Point de fusion: 100 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,57 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 2,87 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 3,98 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 6,93 (s, 1H, CH); 7,13-7,35 (m, 4H, 4CH); 11,76 (s, 1H, NH).

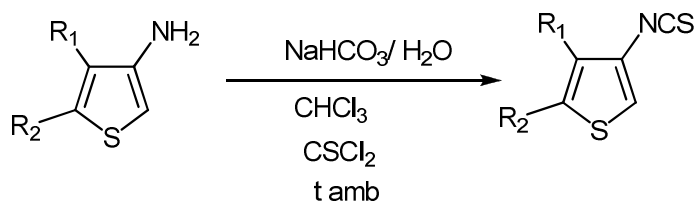
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 21,6; 28,0; 34,7; 122,0; 122,1; 127,0; 127,2; 128,1; 130,8; 132,8; 134,2; 134,4; 134,8; 175,7

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2970 (NH), 1633 (C=O)

HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{Na}]^+$  : 323,0283; trouvée : 323,0281.

**4.7. Synthèse des thiéno[3,2-d][1,3]thiazoles**

## 4.7.1. La synthèse de 3-isothiocyanatothiophène



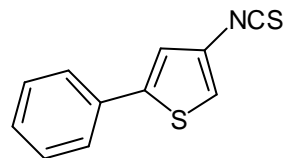
Dans un tricol de 100 mL muni d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition, 0,025 mol (2éq) de bicarbonate de sodium sont mis en suspension dans un mélange de solvant de chloroforme et d'eau, ensuite 0,0125 mol (1éq) de thiophosgène sont ajoutés en une seule portion et enfin 1 éq de thiophénamine est ajouté doucement pendant dix minutes. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant deux heures à température ambiante. La réaction est suivie par CCM. Le résidu obtenu est extrait avec le chloroforme (5x10). Les phases organique sont réunies puis lavées avec de l'eau, séchées avec  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et évaporées à sec sous vide.

**4-Isothiocyanato-2-phényl thiophène (124)**

Rendement: 80 %

Aspect: solide marron

Point de fusion: 98 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,09 (s, 1H, CH); 7,17 (s, 1H, CH); 7,33-7,43 (m, 3H, 3CH) 7,53-7,57 (m, 2H, 2CH).

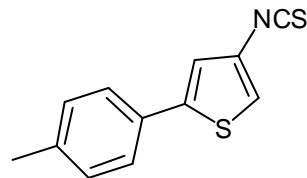
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 97,2; 117,5; 124,6; 127,3; 129,0; 134,1; 141,3; 147,1; 161,3.

**4-Isothiocyanato-2-(4-méthylphényl)thiophène (125)**

Rendement: 58 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 56 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,20 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,50 (s, 1H, CH); 7,54-7,56 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,69 (s, 1H, CH).

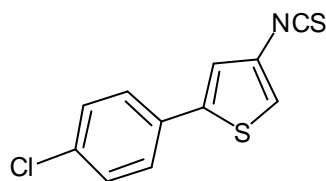
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 20,6; 120,5; 121,0; 123,2; 125,1; 126,3; 129,7; 132,9; 138,0; 143,0.

**2-(Chlorophényl)-4-isothiocyanatothiophène (126)**

Rendement: 80 %

Aspect: solide marron

Point de fusion: 80 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,02 (s, 1H, CH); 7,06 (s, 1H, CH); 7,31 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,40 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ );

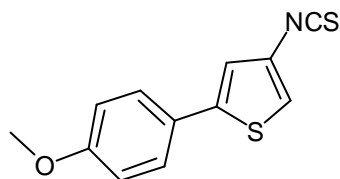
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 119,2; 120,8; 126,9; 128,0; 129,3; 129,6; 131,5; 134,4; 143,2.

**4-Isothiocyanato-2-(4-méthoxyphényl)thiophène (127)**

Rendement: 80 %

Aspect: solide marron

Point de fusion: 97 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,90 (s, 1H, CH); 7,04 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,45 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ )

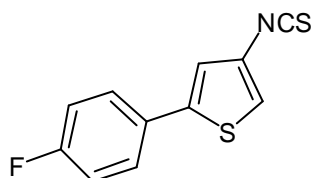
RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 55,4; 114,5; 118,0; 119,4; 125,9; 127,0; 127,6; 131,1; 144,6; 160,0; 143,2

**4-Isothiocyanato-2-(4-fluorophényl)thiophène (128)**

Rendement: 75 %

Aspect: solide marron

Point de fusion: 87 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,09 (s, 1H, CH); 7,17 (s, 1H, CH); 7,33-7,43 (m, 3H, 3CH); 7,53-7,57 (m, 3H, CH).

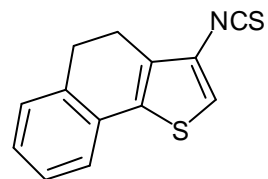
RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$ : 97,5; 118,1; 126,3; 129,0; 131,5; 132,3; 139,8; 147,4; 161,2

**3-Isothiocyanato-4,5-dihydronaphto[1,2-b]thiophène (129)**

Rendement: 62 %

Aspect: solide marron

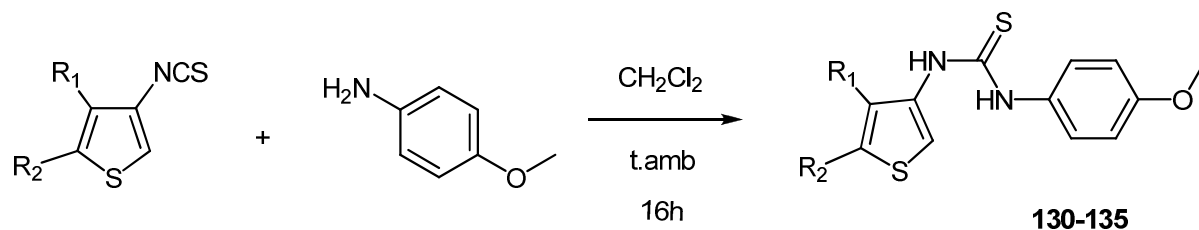
Point de fusion: 39 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d: 2,83 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 2,96 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7 (s, 1H, CH); 7,25 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,32 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{ Hz}$ );

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 21,6; 28,3; 117,1; 122,6; 126,5; 127,3; 127,8; 128,5; 130,4; 133,5; 134,5; 136,3.

## 4.7.2. Synthèse de N-(3-thiényl) thio-urée

**Mode opératoire générale**

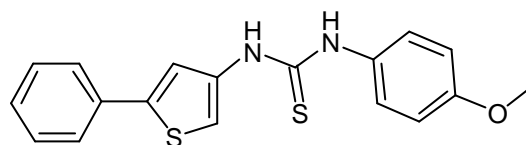
Dans un ballon muni d'un réfrigérant, 0,006 mole (1éq) d'isothiocyanate sont dissous dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, (1éq) de p-anisidine est ajouté en une seule fois. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 16 heures à température ambiante. Le mélange est dilué avec de l'eau et extrait deux fois avec de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé sous vide.

**N-[5-Phényl-3-thiényl]-N'-(4-méthoxyphényl)thio-urée (130)**

Rendement: 83 %

Aspect: solide rose

Point de fusion: 160 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,88 (d, 2H, 2CH, *J*=9Hz); 7,30 (m, 3H, 3CH); 7,38 (m, 2H, 2CH); 7,52 (s, 1H, CH); 7,58 (d, 2H, 2CH, *J*=9Hz); 7,61 (s, 1H, CH); 9,69 (s, 1H, NH); 9,95 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 55,2; 112,9; 113,7; 121,2; 126,1; 126,6; 129,1; 131,9; 132,1; 132,4; 138,3; 139,3; 156,6; 179,3.

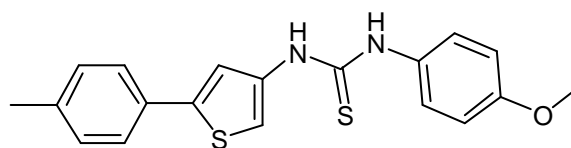
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>+ H]<sup>+</sup>: 341,0777; trouvée :341,079.

**N-[5-(4-Méthylphényl)-3-thiényl]-N'-(4-méthoxyphényl)thio-urée (131).**

Rendement: 40 %

Aspect: solide beige

Point de fusion: 152 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,30(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,85 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,22 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,31 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{ Hz}$ ); 7,46 (s, 1H, CH); 7,48 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,60(s, 1H, CH); 9,62 (s, 1H, NH); 9,86 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 20,7; 55,2; 111,7; 113,6; 114,5; 120,0; 124,9; 126,1; 129,6; 130,8; 132,0; 137,2; 138,0; 141,0; 156,5; 179,2.

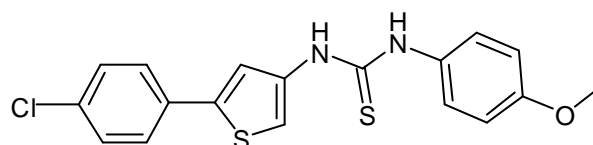
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{Na}]^+$  : 377,0753; trouvée : 377,0749.

**N-[5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]-N'-(4-méthoxyphényl)thio-urée (132)**

Rendement: 95 %

Aspect: poudre brune

Point de fusion: 168 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,88 (d, 2H, 2CH,  $J=9\text{ Hz}$ ); 7,29 (d, 2H, 2CH,  $J=9\text{ Hz}$ ); 7,44 (d, 2H, CH,  $J=8,75\text{Hz}$ ); 7,56 (s, 1H, CH); 7,6 (d, 2H, 2CH,  $J=8,75\text{Hz}$ ); 7,63 (s, 1H, CH); 9,62 (s, 1, NH); 9,84 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 55,2; 112,2; 113,7; 120,5; 125,0; 126,0; 127,7; 129,1; 132,0; 130,5; 138,2; 140,7; 156,5; 179,2.

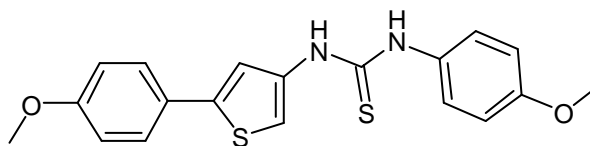
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{Na}]^+$  : 397,0207; trouvée : 397,0229.

**N-[5-(4-Méthoxyphényl)-3-thiényl]-N'-(4-méthoxyphényl)thio-urée (133)**

Rendement: 96 %

Aspect: poudre marron

Point de fusion: 162 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,88 (m, 4H, 4CH<sub>2</sub>); 7,32 (m, 3H, 3CH); 7,50 (m, 3H, 3CH); 9,55 (s, 1H, NH); 9,78 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 54,9; 55,5; 111,1; 113,6; 114,2; 114,5; 119,4; 126,1; 126,3; 132,0; 138,0; 140,8; 156,6; 158,9; 179,2.

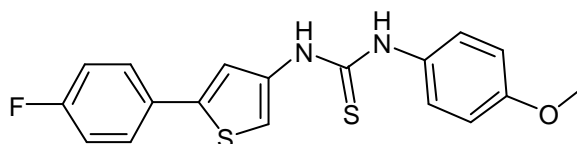
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>N<sub>2</sub>+ H]<sup>+</sup>: 371,0881; trouvée : 371,0882.

**N-[5-(4-Fluorophényl)-3-thiényl]-N'-(4-méthoxyphényl)thio-urée (134).**

Rendement: 89 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 139 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,88 (d, 2H, 2CH,  $J=8,87\text{Hz}$ ); 7,25 (d, 2H, 2CH,  $J=8,87\text{Hz}$ ); 7,30 (m, 2H, 2CH); 7,48 (s, 1H, CH); 7,60 (m, 3H, 3CH); 9,65 (s, 1H, NH); 9,89 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 55,2; 112,3; 113,6; 114,5; 115,8; 116,2; 120,7; 125,9; 126,0; 127,0; 127,1; 130,1; 130,2; 132,0.

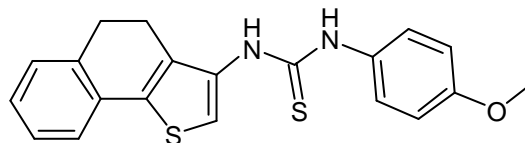
HRMS: m/z calculée pour [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>S<sub>2</sub>+ Na]<sup>+</sup>: 381,0502; trouvée : 381,0504.

**N-(4,5-Dihydronaphto[1,2-b]-3-thiényl)-N'-(4-méthoxyphényl)thio-urée (135).**

Rendement: 95 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 136 °C

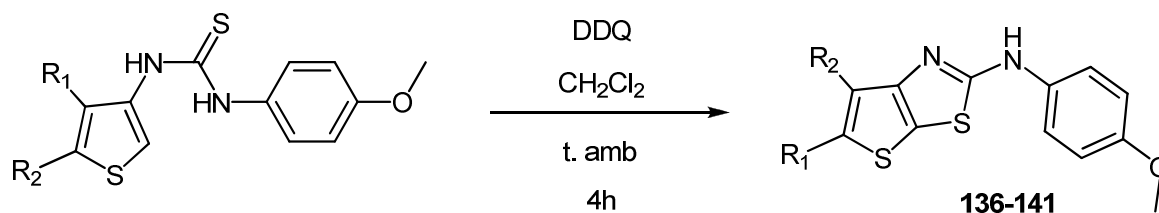


RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO) δ: 2,70 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7,5Hz); 2,88 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7,5Hz); 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,87 (d, 2H, 2CH, J=7,5Hz); 7,15 (d, 2H, 2CH, J=7,5Hz); 7,22 (d, 2H, 2CH, J=7,5Hz); 7,29 (d, 2H, 2CH, J=7,5Hz); 9,29 (s, 1H, NH); 9,60 (s, 1H, NH).

RMN <sup>13</sup>C δ: 22,0; 28,0; 55,2; 113,6; 121,9; 126,0; 126,1; 127,0; 128,0; 130,9; 133,6; 133,8; 134,3; 135,9; 156,5; 180,0.

HRMS: m/z calculée pour [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub> N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> :389,0753 ; trouvée : 389,0759

## 4.7.3. Synthèse de thiéno[3,2-d][1,3]thiazole

**Mode opératoire**

Dans un ballon de 100 mL muni d'un réfrigérant, 0,005 mol (1éq) de thio-urée sont dissous dans 10 mL de dichlorométhane et (1éq) de DDQ est ajoutée en une seule portion. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 4 h à température ambiante. Le produit qui précipite est filtré et lavé avec du dichlorométhane anhydre.

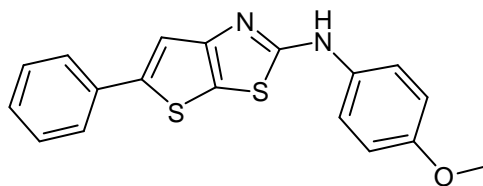


**N-(4-Méthoxyphényl)-5-phénylthiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (136)**

Rendement: 87 %

Aspect: Solide gris

Point de fusion: 230 °C



RNM  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,90 (d, 2H, 2CH,  $J=8,95\text{Hz}$ ); 7,29 (m, 3H, 3CH); 7,38 (m, 2H, 2CH); 7,60 (d, 2H, 2CH,  $J=8,95\text{Hz}$ ); 7,69 (s, 1H, CH); 10,14 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 55.2; 101.5; 113.8; 114.2; 114.5; 118.7; 118.9; 124.7; 127.5; 129.1; 129.2; 134.2; 143.7; 150.8; 154.2; 157.0; 166.0.

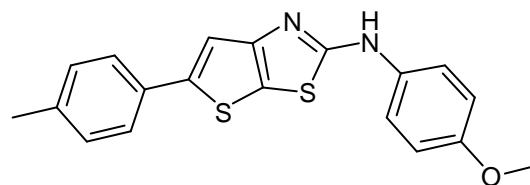
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 339,0620 ; trouvée : 339,0615

**N-(4-Méthoxyphényl)-5(4-méthylphényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (137)**

Rendement: 73 %

Aspect: Solide vert

Point de fusion: 224-226 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 2,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,92 (d, 2H, 2CH,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 7,21 (d, 2H, 2CH,  $J=8\text{ Hz}$ ); 7,52 (d, 2H, 2CH,  $J=8\text{Hz}$ ); 7,53 (d, 2H, 2CH,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 7,6 (s, 1H, CH); 10,16 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 20,7; 55,2; 113,9; 114,2; 118,0; 118,8; 124,7; 129,2; 131,5; 134,2; 137,0; 144,0; 154,2; 157,0; 166,0.

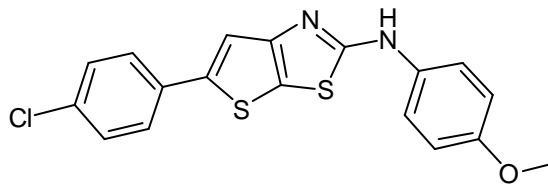
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{H}]^+$  : 353,0777; trouvée : 353,0791.

**5-(4-Chlorophényl)-N-(4-méthoxyphényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (138)**

Rendement: 75 %

Aspect: solide marron

Point de fusion: 224 °C



RNM  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,90 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,44 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,56 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,66 (d, 2H, 2CH,  $J=7,5\text{Hz}$ ); 7,73 (s, 1H, CH); 10,18 (s, 1H, NH).

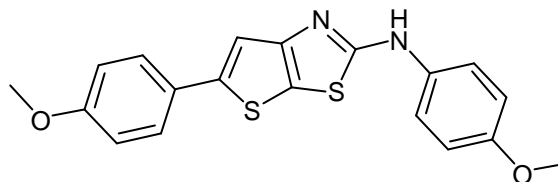
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{H}]^+$ : 373,0231 ; trouvée : 373, 0231

**5-(4-Méthoxyphényl)-N-(4-méthoxyphényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (139)**

Rendement: 95 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 160 °C



RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.72(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.77(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.90 (d, 2H, 2CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 6.95 (d, 2H, 2CH,  $J=7.5\text{ Hz}$ ); 7. 59 (s, 1H, CH); 7.59 (d, 2H, 2CH,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 10.15 (s, 1H, NH).

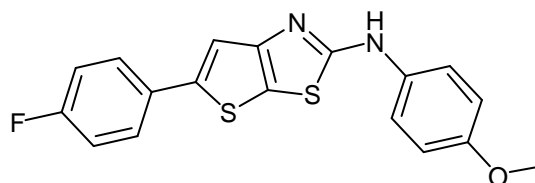
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$ : 369,0726; trouvée : 369,0739.

**5-(4-Fluorophényl)-N-(4-méthoxyphényl)thiéno [3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (140)**

Rendement: 93 %

Aspect: solide gris

Point de fusion: 90 °C



RNM  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,9 (d, 2H, 2CH,  $J=8,8\text{Hz}$ ); 7,21 (m, 2H, 2CH); 7,56 (d, 2H, 2CH,  $J=8,95\text{Hz}$ ); 7,66 (m, 2H, 2CH); 7,72 (s, 1H, CH); 10,15 (s, 1H, NH).

RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 55,2; 101,5; 113,8; 114,2; 114,5; 118,8; 124,7; 129,1; 129,2; 134,2; 143,7; 150,8; 154,2; 157,0; 166,0.

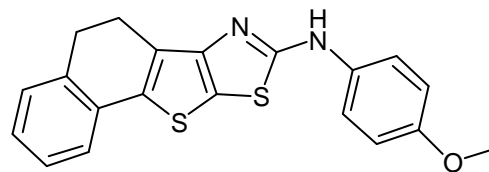
HRMS: m/z calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{H}]^+$ : 357,0526; trouvée : 357,0526.

**N-(4-Méthoxyphényl)-4,5-dihydronaphto[1,2-b]thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (141)**

Rendement: 62 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 135 °C



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,66 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5 Hz); 2,86 (t, CH<sub>2</sub>, *J*=7,5Hz); 3,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,51 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz) ; 6,61 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz) ; 6,91 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 7,19 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 9,61 (s, 1H, NH).

HRMS: m/z calculée pour [C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>S<sub>2</sub>+ H]<sup>+</sup>: 365,0777; trouvée : 365,0788.



## **Bibliographie**



## Bibliographies

- 1 Kirsch G. Thèse d'Etat, Université de Metz, **1982**
- 2 Aadil M., Thèse de doctorat, Université de Metz, **1992** : <http://www.scd.univ-metz.fr>
- 3 Prim D., Thèse de doctorat, Université de Metz, **1994** : <http://www.scd.univ-metz.fr>
- 4 Thomae, D. thèse de doctorat, Université de Metz **2008** : <http://www.scd.univ-metz.fr>
- 5 Pillai, A. D.; Rathod, P. D.; Xaxier, F. P.; Vasu, K. K.; Padh, H.; Sudarsanam, V.; *Bioorg Med. Chem.* **2004**, *12*(17), 4667.
- 6 Karkola, S.; Lilienkampf, A.; Wähälä, K. *Chem.Med.Chem.* **2008**, *3*, 461
- 7 Chan, L.; Das, S. K.; Jagadeeswar Reddy, T.; Poisson, C.; Proulx, M.; Pereira, O.; Courchesne, M.; Roy, C.; Wang, W.; Siddiqui, A.; Yannopoulos, C. G.; Nguyen-Ba, N.; Labrecque, D.; Bethell, R.; Hamel, M.; Courtemanche-Asselin, P.; L'Heureux, L.; David, M.; Nicolas, O.; Brunette, S.; Bilimoria, D.; Bedard, J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*(3), 793
- 8 Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis*, **2002**, *8*, 1096-1100 : <http://www.scd.univ-metz.fr>
- 9 Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis*, **2007**, *7*, 1027-1032.
- 10 Nikolakopoulos, G.; Figler, H.; Linden, J.; Scammels, P.; *Bioorg. Med.Chem.* **2006**, *14*, 2358.
- 11 (a) Gustschow, M.; Neumann, U.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1729. (b) Gustschow, M., Kuscher, L.; Neumann, U.; Pietsch, M.; Loser, R.; Koglin, N.; Eger, K.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5437
- 12 Sabnis, R. W.; Rangnekar, D. W.; *Dyes and Pigments*, **1989**, *10*, 295
- 13 Schet, J.; *Science of Synthesis*, *9*, Georg thieme Verlag **2004**.
- 14 Sommen, G.; thèse de doctorat, Université de Metz **2003** : <http://www.scd.univ-metz.fr>
- 15 Gompper, R. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 537
- 16 (a) Baron, H.; Remfry, F. G. P.; Thorpe, Y. F. J. *Chem. Soc.* **1904**, *85*, 1726. (b) Ziegler K. et al.. *Ann. Chem.* **1933**, *504*, 94
- 17 Wang, Z.; Neidlein, R.; Krieger, C.; *Synthesis* **2000**, 255.
- 18 Mekheimer, R. A.; Ahmed, E. K.; El-Fahham, H. A.; Kamel, L. H. *Synthesis*, **2001**, 97
- 19 Gewald, K. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3571.
- 20 Gewald, K.; Schinke, E.; Botcher; *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94
- 21 Hartmann, H.; Liebscher, J.; *Synthesis*, **1984**, *2*, 75,
- 22 Fiesselmann, H.; *Angew. Chem.* **1959**, 377
- 23 Kirsch, G.; Cagniant, D.; Cagniant, P.; *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 443.
- 24 Gewald, K.; Hain, U.; *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 455.
- 25 Cagniant, P.; Kirsch, G.; *C.R. Acad Scie Paris*, **1975**, *35*, 281.
- 26 Hromatka, O.; Dinder, D.; Eilminger, K., *Monatsh. Chem.* **1974**, *105*, 127,
- 27 Migianu, E. ; Thèse, Université de Metz **2002**.
- 28 (a) Gewald, K.; *Z. Chem.* **1962**, *2*, 305 ; *Chima*, **1980**, *34*, 101. (b) Paulicova, R.; Minarikova, J.; Hudecova, D.; Veuh, D.; *Chem. Pap.* **1997**, *51*, 437.
- 29 Prim, D.; Fuss, A.; Kirsch G.; Silva, A.; M. S. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1175
- 30 Vilsmeier, A. Haack, A. A. *Ber* **1927**, *60*, 119.
- 31 (a) Arnold, Z. SORM, F. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1958**, *23*, 452. (b) Arnold, Z.; Zemlicka, J. *Collect.Czech. Comm.* **1959**, *24*, 2385.
- 32 (a) ) Kirsch G.; Prim, D.; Leising, F.; Mignani, G.; *J. Heterocyclic. Chem.* **1994**, *31*, 1005. (b) Prim, D.; Joseph, D.; Kirsch G. *Phosphorus, SulfurSilicon Relat. Elem.* **1994**, *91*, 137.
- 33 (a) Liebscher, J.; B.; Hartmann, H. *Synthesis*. **1979**, 241. (b) Schelborn, H.; Frischleder, H.; Hauptmann, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4315.
- 34 Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915.
- 35 Vo-Quang; *Ann.Chim. (Paris)* **1962**, *7*, 795
- 36 Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis*. **2002**, *8*, 1096
- 37 Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, *7*, 1027.

- 38 Friedrich, K.; Wallansfels, K.; In the chemistry of cyano group; Rappoport, Z.; Ed. ; Wiley-inter Science  
New York, **1979**
- 39 Mowry, D. T.; *Chem.Rev.* **1948**, *42*, 250
- 40 Saednya, A. *Synthesis* **1982**, 190
- 41 Sampath Kumar, H.M.; Subba Reddy,; Tirupathy Reddy, P.; Yadav, J.S. *Synthesis* **1999**, 586
- 42 Hartmann, H. *Synthesis* **1984**, 275.
- 43 Aadil, M. Kirsch, G. *phosphorus sulfur, and silicon* **1993**,*82*, 91
- 44 Gewald, K.; Hain, U.; *Org. chem. Und Biochim.* **1992**, *123*, 455
- 45 Kirsch, G.; Cagniant, D.; Cagniant, P.; *J. Heterocyclic Chem* **1982**, *19*, 443.
- 46 Beck, R. J.; Yahner, J. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3440.
- 47 Deng ,Y.; Zhou, X.; Desmoulin, K. S.; Wu,J.; Cherian, C.; Hou, Z.; Matherly, H. L.; Gangjee, A. *J.Med.  
Chem.* **2009**, *52*, 2940–2951
- 48 Karkola, S.; Lilienkampf, A.; Wähälä, K. *Chem.Med.Chem.* **2008**, *3*, 461
- 49 Chen, B.; Perspicace, E., Hesse, S.; Kirsch, G. *Synthesis*, **2010**, 2413
- 50 Ife, R. J.; Brown, T. H.; Blurton, P.; Keeling, D. J.; Leach, C. A.; Meeson, M. L.; Persons, M. E.; Theobald,  
C. J. *J. Med. Chem.* **1995**,*38*, 2763.
- 51 Shishoo, C.J.; Devani, M. B.; Pathak, U. S.; Ananthan, S.; Bhadti,V. S.; Ullas, G. V.; Jain, K, S.; Rathod, I.  
S.; Talati, D.S.; Doshi, N. H.; *J.Heterocyclic. Chem.* **1984**, *21*, 375
- 52 Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedron lett.* **2007**, *48*, 526.
- 53 Elisa ,A. Henderson, Vassilios, B.; Davinder, S.; Theti,,B;; Stuart ,C.; Wilson, Rainer, C.; Ann ,L.  
Jackmanb; *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*; 5020.
- 54 Morris, O.; Adams, H., *J. A.Chem. Society* ;**1935**, *57*, 951
- 55 Seok, L. E. ; Park, J.; Jahng, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1883
- 56 Waehaelae, K.; Lilienkampf, A.; Alho, S.; Huhtinen, K.; Johansson, N.; Koskimies, P.; Wihko, K. *PCT Int.  
Appl.* **2004**, 70.
- 57 Jaén, J. C.; Gregor, E. V.; Lee, C.; Davis, R.; Emmerling, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* *6(6)* **1996**, 737
- 58 Kamel, A.; Shankaraiah, N.; Devaiah, V.; Reddy, L. K. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9025
- 59 (a) Torisawa, Y. ; Nishi, T. ; Minamikawa, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*,387 (b) Torisawa, Y.; Nishi,  
T. ; Minamikawa, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2205
- 60 De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272
- 61 Hashimoto, M.; Obora, Y.; Ishii, Y. *Org. Process Research & Development*, **2009**, *13*, 411.
- 62 Richard D. Carpenter, Kit S. Lam, Mark J. Kurth *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 284
- 63 Dalla Via, L.; Gia, O.; Marciani Magno, S; Da Settimo, A.; Maria Marini, A.; Primofiore, G.; Da Settimo,  
F.; Salerno, S., *II Farmaco*, **2001**, *56*, 159.
- 64 Lunn, W.H.W. ; Harper, R. W.; Stone, R. L.; *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1069
- 65 Gütschow, M. ; Kuerschner, L. ; Neumann, U. ; Pietsch, M.; Löser, R.; Koglin, N.; Eger, K. *J. Med. Chem.*  
**1999**, *42*, 5437.
- 66 Santagati, A.; Longmore, J.; Guccione, S.; Langer, T.; Tonnel, E.; Modica, M.; Santagati, M.; Monsù  
Scolaro, L.; Russo, F.; *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 973.
- 67 Mukerjee, A. K.; Ashare, R. *Chem. Rev.* **1991**, *91 (1)*, 1
- 68 Dolman, S. J ; Wong, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3969-3971
- 69 Geronikaki, A. A.; Lagunin, A. A.; Hadjipavlou-litina, I. D.; Elefteriou, T. P.; Filimonov, A. D.; Poroikov, V.  
V.; Alam, I.; Saxena, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1601.
- 70 Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**,*14*, 3859
- 71 Husddleston, P. R.; Baker, J. M.; *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3729.
- 72 Delmas, F., Avellaneda, A.; Di Giorgio, C.; Robin, M.; De Clercq, E.; Timon-David P.; Galy, J-P.; *Eur. J.  
Med. Chem.* **2004**, *39*, 685.
- 73 Yar, M. S.; Ansari, Z. H.; *Acta Polonia Pharm. Drug Research*, **2009**, *66*, 387.
- 74 Devmurari, V. P.; Pandey, S.; Goyani, M. B.; Nandanwar, R. R.; Jivani, N. P.; Perumal. P. *Int. J. Chem.  
Tech. Res.* **2010**, *2*, *1*, 681.
- 75 Moreno-Diaz, H.; Villalobos-Molina, R.; Ortiz-Andrade, R.; Diaz-Coutin, D.; Medina-Franco, J. L.;  
Webster, S. P.; Binnie, M.; Estrada-Soto, S.; Ibarra-Barajas, M.; Leon-Rivera, I.; Navarrete-Vazquez, G. ;  
*Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2871.
- 76 Šimonová, E.; Henselová, M.; Zahradník, P.; *Plant Soil Environ*, **2005**, *51*, 496.



- 77 Wells, G.; Brdshaw, T. D.; Diana, P.; Seaton, A.; Shi, D-F.; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 513.
- 78 Alan, R, K.; Charles, W.; *Comprehensive heterocyclic chemistry*, **1984**, *6*, 302.
- 79 Jacobson, P.; *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 1067
- 80 (a) Metzger, J.; Plank, H.; *Chim. Ind(Milan)*, **1956**, *75*, 929 (*Chem.Abstr.* **1957**, *51*, 4358) (b) Metzger, J.; Plank, H.; *Chim. Ind(Milan)*, **1956**, *75*, 1290.
- 81 Tweit, R. C. *J.heterocycl. Chem.* **1970**, 687. ?
- 82 Bernardi, D.; thèse de doctorat, Université de Metz **2005** : <http://www.scd.univ-metz.fr>
- 83 Michael, G. Lars, K. Uif, N. Markus, P. Reik, L. Norman, and Kurt, E. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5437.
- 84 Xiao, M. L.; Chen , F. H.; Chen, Z. J.; Guo, B. S.; Lv, X. H.; Tang, W. M.. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 258.
- 85 Saeed, S.; Rashid, N.; Ali, M.; Hussain, R.; Jones, P.; *Eur. J.Chem.* **2010**, *1(3)*, 221.
- 86 Maddani, . M.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2327.
- 87 Robert, A. B. ; David, A. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 20, 3237.
- 88 .Bose, S. D.; Idrees, M.; *Tetrahedron Lett.* **2007**,*48* ,669



## Résumé

Dans le cadre de recherches sur les analogues thiophéniques de l'acide anthranilique, nous avons préparé ceux-ci soit au départ de  $\beta$ -chloroacrylonitriles par une suite de condensation et de cyclisation, soit à partir de dérivés cétoniques en utilisant la méthode de Gewald.

L'accès aux  $\beta$ -chloroacrylonitriles  $\beta$ -substitués utilise une séquence réactionnelle développée au laboratoire.

Nous avons ensuite utilisé la présence de fonction amine ou acide (sous forme d'ester) pour la synthèse des systèmes condensés tels les pyrimidinones par condensation avec le chlorhydrate de chloroformamide, lactames ou *o*-phénylènediamine.

La possibilité d'accès à partir des dérivés amino-ester aux dérivés aminés nous a permis la construction de nouveaux systèmes hétérocycliques substituant du noyau thiophénique tels les 2-chloro *N*-(3-thiényle) acétamides, isothiocyanates et *N*-(3-thiényle) thio-urée, utilisés pour la synthèse des systèmes condensés tels les 1,3-thiazolidinones et les thieno[3,2-*d*][1,3]thiazoles.

## Summary

We prepared thiophene analogues of anthranilic acid starting either from  $\beta$ -chloroacrylonitrile followed (by condensation and cyclisation) or from ketone derivatives (Gewald's method).

Access to  $\beta$ -substituted  $\beta$ -chloroacrylonitriles was done using a pathway developed in the laboratory.

Those *o*-amino ester compounds allowed the synthesis of condensed thiophenes like thiopyrimidinones with chloroformamide hydrochloride, lactams or *o*-phenylenediamine.

Saponification followed by decarboxylation of the same *o*-amino ester thiophenes led to 3-NH<sub>2</sub>-thiophenes. Conversion in 2-Cl-*N*-3-thienyle acetamids, isothiocyanates and *N*-3-thienyle thiourea and their subsequent transformation gave new heterocyclic scaffold: 1,3-thiazolidinones and thieno[3,2-*d*][1,3]thiazoles.



## **Publications**



## Synthesis of a Novel Series of Thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-(3*H*)-ones

Ismail Abdillahi, Gilbert Kirsch\*

Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 METZ, France

Fax +33(3)87325801; E-mail: kirsch@univ-metz.fr

Received 20 January 2010; revised 26 January 2010

Dedicated to Professor Willi Kantlehner for his contribution to iminium salts chemistry

**Abstract:** 2-Aminothiено[3,2-*d*]pyrimidin-4-ones were synthesized in one step by condensation of 3-amino(benzo)thiophene carboxylate with chloroformamide hydrochloride.

**Key words:** heterocycles, condensation, 3-aminothiophene-2-carboxylate, thieno[3,2-*d*]pyrimidinone, chloroformamide hydrochloride

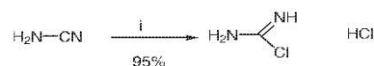
In continuation of our synthetic studies with 3-amino-2-substituted thiophenes,<sup>1</sup> we describe here a new approach to thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones. The synthesis was devised to enable the condensed heterocycle structure to be used as a scaffold for preparing new biologically active compounds.

2-Aminothiено[3,2-*d*]pyrimidinones have previously been described in the literature and have been used as a scaffold for preparing a range of biologically active compounds;<sup>2,3,4</sup> the isomeric [3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one derivatives, however, were not previously known. We describe here their preparation from ethyl or methyl 3-aminothiophene-2-carboxylate and chloroformamide hydrochloride as shown in Scheme 1.

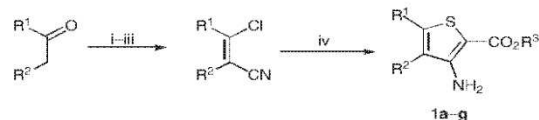


**Scheme 1 Reagents and conditions:** (i) chloroformamide hydrochloride, dimethylsulfone, 140–150 °C, 4 h.

Chloroformamide hydrochloride was prepared in one step from cyanamide and anhydrous hydrogen chloride in excellent yield (Scheme 2).<sup>5</sup> The amino thiophenes esters (**1a–g**) were synthesized from  $\beta$ -chloropropenitrile obtained from  $\beta$ -chloropropenal as described previously (Scheme 3).<sup>6–14</sup>

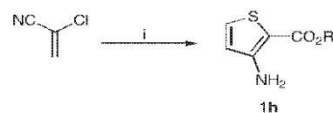


**Scheme 2 Reagents and conditions:** (i) anhyd HCl, Et<sub>2</sub>O, r.t.



**Scheme 3 Reagents and conditions:** (i) POCl<sub>3</sub>, DMF, 60 °C, 5 h; (ii) hydroxylamine chloride, EtOH; (iii) Ac<sub>2</sub>O; (iv)(a) Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O, DMF, XCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et/Me (X = Br, Cl), EtONa/MeONa or (b) HSCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et/Me, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF.

Ethyl 3-aminothiophene-2-carboxylate (**1h**) was prepared from  $\alpha$ -chloroacrylonitrile in excellent yield (90%; Scheme 4).<sup>13</sup> In most cases, thiophenes **1** were obtained in good yields (Table 1).



**Scheme 4 Reagents and conditions:** (i) HSCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, EtOH, EtONa.

**Table 1** Formation of Thiophenes **1**

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Product	Overall yield (%)
1	Ph	H	Et	<b>1a</b>	74
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Et	<b>1b</b>	82
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Et	<b>1c</b>	83
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	<b>1d</b>	72
5	<i>t</i> -Bu	H	Et	<b>1e</b>	60
6		<i>c</i> -Hex	Me	<b>1f</b>	40
7	1,2-dihydronaphthalene		Et	<b>1g</b>	74
8	H	H	Et	<b>1h</b>	90

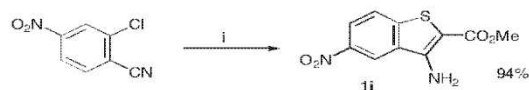
To extend the scope of our synthesis, we also prepared methyl 3-amino-5-nitrobenzo[*b*]thiophene-2-carboxylate by direct condensation of 2-chloro-3-cyano-5-nitrobenzene with methyl thioglycolate under basic conditions. The synthesis is similar to that described by Beck<sup>15</sup> and involves a nitro group displacement (Scheme 5).

SYNTHESIS 2010, No. 9, pp 1428–1430

Advanced online publication: 09.03.2010

DOI: 10.1055/s-0029-1218697; Art ID: Z01210SS

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York



**Scheme 5** Reagents and conditions: (i)  $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ , DMF,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

**Table 2** Thieno[3,2-*d*]pyrimidinone Derivatives 2

Thiophene 1	Pyrimidinone 2	Yield (%)
		67
		57
		40
		45
		67
		52
		86
		30
		90

The various 3-aminothiophene (benzothiophene) carboxylates were condensed with chloroformamide hydrochloride by heating the mixture in dimethylsulfone at 140–150 °C for four hours to afford the corresponding pyrimidinone (Scheme 1 and Table 2).

Having prepared the pyrimidinone scaffold, functional transformation will be performed by introducing side chains on the amino group. Transformation of the pyrimidinone into the chloropyrimidines will allow the introduction of nucleophiles via  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  reaction, or aryl and aminoaryl side chains by palladium-catalyzed coupling reactions.

Melting points were determined on a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a AC Bruker 250 MHz spectrometer in either  $\text{CDCl}_3$  or  $\text{DMSO}-d_6$ . Mass spectra were recorded on a MicroTof-Q 98.

#### Synthesis of 2-Aminoaryl[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones 2a–i; General Procedure

A mixture of the appropriate thiophene and chloroformamide hydrochloride (1:4) in dimethylsulfone (4 equiv) was heated at 140–150 °C for 4 h. The mixture was cooled to r.t.,  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) was added and ammonium hydroxide was used to neutralize the solution. The precipitate was filtered and washed with  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 100$  mL). After drying over  $\text{P}_2\text{O}_5$  in vacuum, the product was either recrystallized from MeOH or purified by column chromatography.

#### 2-Amino-6-phenylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (2a)

Column chromatography purification ( $\text{CHCl}_3$ –MeOH, 5%).

Yield: 67%; brown solid; mp 318 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 6.47 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.36–7.48 (m, 4 H, 4  $\times$  CH), 7.74–7.77 (m, 2 H, 2  $\times$  CH), 11.07 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 111.3, 119.8, 125.8 (2  $\times$  C), 129.2 (3  $\times$  C), 132.9, 149.9, 154.5, 157.9, 160.7.

MS:  $m/z$  = 244.05 [M + H] $^+$ .

#### 2-Amino-6-(4-methylphenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (2b)

Yield: 57%; beige solid; mp 357 °C (MeOH).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 2.33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.42 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.26 (d,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.34 (s, 1 H, CH), 7.64 (d,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2 H, 2  $\times$  CH), 11 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 20.8, 110.9, 119.2, 125.7, 129.7, 130.2, 139.0, 150.1, 154.5, 158.0, 160.0.

MS:  $m/z$  = 280.05 [M + Na] $^+$ .

#### 2-Amino-6-(4-chlorophenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (2c)

Yield: 40%; brown solid; mp 321–323 °C (MeOH).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 6.58 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.44 (s, 1 H, CH), 7.50 (d,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2 H, 2  $\times$  CH), 7.78 (d,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2 H, 2  $\times$  CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 111.7, 120.1, 127.6, 129.2, 131.7, 133.8, 148.6, 154.4, 157.7, 159.5, 178.8.

MS:  $m/z$  = 299.99 [M + Na] $^+$ .

#### 2-Amino-6-(4-methoxyphenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (2d)

Yield: 45%; brown solid; mp 325 °C (MeOH).



<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.80 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.60 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.00 (d, <sup>2</sup>*J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.29 (s, 1 H, CH), 7.68–7.71 (d, <sup>2</sup>*J* = 7.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 55.3, 110.5, 114.6, 117.8, 125.4, 127.4, 150.5, 154.0, 157.5, 160.2.

MS: *m/z* = 274.064 [M + Na]<sup>+</sup>.

#### 2-Amino-6-*tert*-butylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (2e)

Yield: 67%; yellow solid; mp 344 °C (MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.33 (s, 9 H, 3 × CH<sub>3</sub>), 6.31 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.75 (s, 1 H, CH), 10.91 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 31.5, 34.8, 109.9, 118.6, 154.3, 158.0, 159.9, 164.9.

MS: *m/z* = 246.067 [M + Na]<sup>+</sup>.

#### 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro[1]benzothieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (2f)

Yield: 52%; yellow solid; mp 323 °C (MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.75–1.80 (m, 6 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.70–2.72 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.42 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 10.91 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 21.5, 22.8, 23.0, 25.5, 108.8, 130.2, 144.2, 154.3, 157.8, 158.9.

MS: *m/z* = 222.07 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 2-Amino-5,6-dihydronaphtho[2',1',4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (2g)

Yield: 86%; brown solid; mp 360 °C (MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.7–2.8 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.9–3.0 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.59 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.2–7.3 (m, 3 H, 3 × CH), 7.38–7.44 (m, 1 H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.8, 27.6, 110.4, 123.27, 126.3, 127.7, 128.8, 130.0, 131.0, 134.3, 136.0, 142.0, 154.4, 157.9.

MS: *m/z* = 292.05 [M + Na]<sup>+</sup>.

#### 2-Aminothieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (2h)

Yield: 30%; beige solid; mp >350 °C (MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.46 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.96 (d, <sup>2</sup>*J* = 5.25 Hz, 1 H, CH), 7.93 (d, <sup>2</sup>*J* = 5.25 Hz, 1 H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 112.2, 123.4, 134.4, 154.2, 158.2, 159.4.

MS: *m/z* = 190 [M + Na]<sup>+</sup>.

**2-Amino-8-nitro[1]benzothieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (2i)**  
Yield: 90%; yellow solid; mp 350 °C (MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.01 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 8.30 (m, 2 H, 2 × CH), 8.76 (m, 1 H, CH), 11.15 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 113.0, 118.3, 122.3, 125.2, 133.6, 145.0, 146.5, 155.5, 158.1, 162.7.

#### Acknowledgment

We thank EGIDE for financial support to I.A. We also thank Alzchem Trostberg GmbH (Germany) for a gift of cyanamide. We thank Dr P. Magri for determining the melting points.

#### References

- (1) Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5261.
- (2) Iff, R. J.; Brown, T. H.; Blurton, P.; Keeling, D. J.; Leach, C. A.; Meeson, M. L.; Parsons, M. E.; Theobald, C. J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2763.
- (3) Yijun, D.; Xilin, Z.; Sita, K. D.; Jianmei, W.; Christina, C.; Zhanjun, H.; Larry, H.; Matherly, A. G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 940.
- (4) Shishoo, C. J.; Devani, M. B.; Pathak, U. S.; Ananthan, S.; Bhadti, V. S.; Uillas, G. V.; Jain, K. S.; Rathod, I. S.; Talati, D. S.; Doshi, N. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 375.
- (5) Henderson, E. A.; Bavetsias, V.; Theti, D. S.; Wilson, S. C.; Clauss, R.; Jackman, A. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5020.
- (6) (a) Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119. (b) Arnold, Z.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1958**, *23*, 452.
- (7) Ren, W. Y.; Rao, K.; Kein, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1757.
- (8) Vega, S.; Gil, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1757.
- (9) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 275.
- (10) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 276.
- (11) Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915.
- (12) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1979**, 241.
- (13) Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis* **2002**, 1096.
- (14) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 1027.
- (15) Beck, R. J.; Yahner, J. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3440.

## Synthesis of Novel 2-Thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

Ismail Abdillahi, Germain Revelant, Yazid Datoussaid, Gilbert Kirsch\*

Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France

Fax +33(3)87325801; E-mail: kirsch@univ-metz.fr

Received 19 March 2010; revised 31 March 2010

Dedicated to Professor Jan Bergman on the occasion of his retirement

**Abstract:** The preparation of new 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones from 3-aminothiophene-2-carboxylate using an easy four-step procedure is described.

**Key words:** 3-aminothiophene-2-carboxylate, ammonium thiocyanate, 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

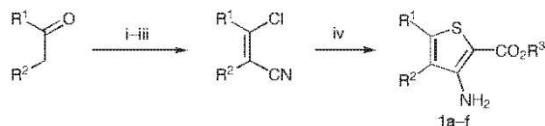
In continuation of our synthetic work with 3-amino-2-substituted thiophenes previously developed in our laboratory,<sup>1</sup> we propose here a new route to 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones. The synthesis has been devised to use this kind of heterocycle as a scaffold for preparing new biologically active compounds.

2-Heteroarylimino-1,3-thiazolidin-4-ones, in particular thiazolimino- and benzothiazolimino-types, have previously been described in the literature and used as scaffolds for preparing a range of antifungal and antibacterial compounds,<sup>2-4</sup> however, derivatives bearing a substituted thiophene as the aromatic ring are not yet known. We describe here their preparation from ethyl or methyl 3-aminothiophene-2-carboxylate, as shown in Scheme 1.



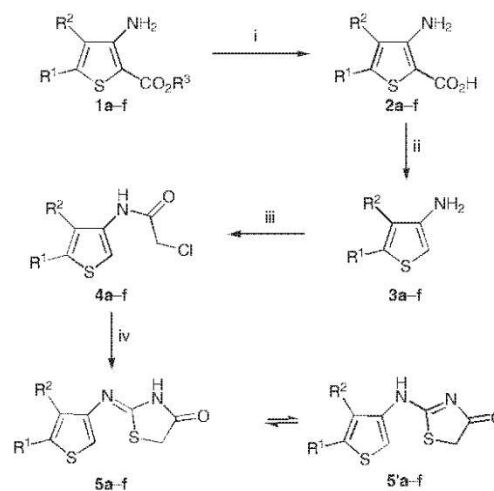
**Scheme 1** Synthesis of 2-thienylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

The aminothiophene esters (**1a-f**) were synthesized from  $\beta$ -chloropropenenitrile, which was obtained from  $\beta$ -chloropropenal as previously described (Scheme 2).<sup>5-13</sup>



**Scheme 2** Reagents and conditions: (i)  $\text{POCl}_3$ , DMF, 60 °C, 5 h; (ii) hydroxylamine chloride, EtOH; (iii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; (iv)  $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Et}/\text{Me}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF.

The various aminothiophene carboxylates were first saponified by refluxing with a solution of potassium hydroxide for four hours, and the amino acids obtained were decarboxylated using anhydrous oxalic acid<sup>14</sup> with excellent yields. We also observed that the decarboxylation of these compounds may occur during the saponification, in particular with the 3-amino-5-(*tert*-butyl)-2-thiophene-carboxylic acid, which will therefore not be described here. The chloroacetamides were then synthesized by reaction between the thiophenamines and chloroacetyl chloride in *N,N*-dimethylformamide. The target thiazolidinones were finally reached by heating chloroacetamides and ammonium thiocyanate in ethanol at reflux for three hours (Scheme 3; Table 1). The cyclization mechanism has already been described by Vicini.<sup>3</sup>



**Scheme 3** Reagents and conditions: (i) KOH, EtOH or MeOH, reflux, 4 h; (ii) Anhydrous oxalic acid, *i*-PrOH, 40 °C; (iii)  $\text{ClCOCH}_2\text{Cl}$ , anhydrous DMF, r.t., 2 h; (iv)  $\text{NH}_4\text{SCN}$ , EtOH, reflux, 3 h.

Thiazolidinone **5** could exist in the tautomeric form **5'**, however, a <sup>1</sup>H NMR study led us to consider that **5** is the only form existing. First, the high value of the shift of the NH proton led us to assume that the proton is in the vicinity of the carbonyl. Furthermore, the signal corresponding to the  $\text{CH}_2$  from the thiazolidinone ring appears as a doublet because of coupling with the NH, which is only possible in the first form. Finally, HMBC analysis showed that the hydrogen from the NH is only correlated with the

CH<sub>2</sub> carbon atom, and not with the aromatic carbon atoms from the thiophene ring, thus reinforcing the idea that the first form is favored.

**Table 1** 2-Thienylimino-1,3-tiazolidin-4-one Yields

Thiophene <b>1</b>	Thiazolidinone <b>5</b>	Yield (%)
		58
		48
		46
		90
		55
		77

The thiazolidinone scaffold will be used for structural modification on the nitrogen atom, and we intend to use the reactivity of the CH<sub>2</sub> group to introduce further diversity into the series.

Melting points were determined with a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded with a Bruker AC 250 MHz spectrometer in either CDCl<sub>3</sub> or DMSO-*d*<sub>6</sub>. Mass spectra were recorded with a MicroTof-Q 98. IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer FTIR Baragon 1000PC instrument equipped with Spectrum (Perkin-Elmer) software version 5.3.1.

#### Synthesis of Aminothiophenecarboxylic Acids (2a–f); General Procedure

To a stirred solution of the appropriate thiophene (30 mmol) in EtOH or MeOH (30 mL) was added a solution of KOH (4 equiv) in H<sub>2</sub>O (15 mL). The mixture was heated at reflux for 4 h and then the solvent was evaporated. The residue was poured into H<sub>2</sub>O (45 mL) and acidified to neutral pH with orthophosphoric acid. The precipitate was filtered, washed with H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) and petroleum ether (2 × 10 mL) and dried.

#### 3-Amino-5-phenyl-2-thiophenecarboxylic Acid (2a)

Yield: 81%; pale-brown solid; mp 103 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.78 (s, 1 H, CH), 7.39–7.41 (m, 3 H, 3 × CH), 7.59–7.61 (m, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 98.14, 116.20, 125.43, 128.90, 129.14, 132.92, 146.72, 155.04, 165.23.

#### 3-Amino-5-(4-methylphenyl)-2-thiophenecarboxylic Acid (2b)

Yield: 88%; pale-brown solid; mp 184 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.88 (s, 1 H, CH), 7.21 (d, *J* = 8 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.47 (d, *J* = 8 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.64, 96.82, 117.08, 124.59, 129.59, 131.35, 137.08, 141.51, 146.82, 162.09.

#### 3-Amino-5-(4-chlorophenyl)-2-thiophenecarboxylic Acid (2c)

Yield: 70%; pale-brown solid; mp 146 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.96 (s, 1 H, CH), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 116.77, 127.17, 129.14, 131.83, 133.34, 145.06, 154.94, 165.21.

#### 3-Amino-5-(4-methoxyphenyl)-2-thiophenecarboxylic Acid (2d)

Yield: 83%; pale-brown solid; mp 142 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.83 (s, 1 H, CH), 6.97 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.53 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 55.23, 114.50, 125.61, 125.98, 126.96, 146.65, 154.96, 159.79, 165.40.

#### 3-Amino-5-(6-dihydronaphtho[2',1',4,5]-2-thiophenecarboxylic Acid (2f)

Yield: 80%; green solid; mp 153 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.60–2.63 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.85–2.91 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.18–7.20 (m, 3 H, 3 × CH), 7.27–7.32 (m, 1 H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.44, 28.12, 97.73, 123.03, 127.02, 127.72, 128.16, 128.35, 130.10, 135.45, 138.92, 152.50, 165.80.

#### Synthesis of Thiophenamines (3a–f); General Procedure

To a stirred solution of the appropriate aminothiophenecarboxylic acid (20 mmol) in *i*-PrOH (20 mL) was added anhydrous oxalic acid (1 equiv). The reaction was stirred at 40 °C until CO<sub>2</sub> evolution subsided. The mixture was cooled to r.t. and Et<sub>2</sub>O (30 mL) was added. The precipitate was filtered, washed with petroleum ether (2 × 10 mL) and dried.

#### 5-Phenyl-3-thiophenamine (3a)

Yield: 99%; pale-brown solid; mp 164 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH), 6.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH), 7.26 (t, *J* = 7.25 Hz, 1 H, CH), 7.36 (t, *J* = 7.25 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.51 (d, *J* = 7.25 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 97.19, 117.55, 124.66, 127.25, 128.97, 134.07, 141.33, 147.12, 161.25.

#### 5-(4-Methylphenyl)-3-thiophenamine (3b)

Yield: 98%; pale-brown solid; mp 167 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.01 (s, 1 H, CH), 6.90 (s, 1 H, CH), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 2 × CH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.62, 95.55, 116.99, 124.14, 129.48, 131.40, 136.58, 141.33, 147.91.

**5-(4-Chlorophenyl)-3-thiophenamine (3c)**

Yield: 97%; pale-brown solid; mp 196 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 6.03 (s, 1 H, CH), 6.96 (s, 1 H, CH), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 × CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 97.14, 118.03, 126.28, 128.93, 133.01, 139.77, 147.74, 162.**5-(4-Methoxyphenyl)-3-thiophenamine (3d)**

Yield: 98%; pale-green solid; mp 216 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.77 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 5.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH), 6.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CH), 6.93 (d, *J* = 7.25 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.44 (d, *J* = 7.25 Hz, 2 H, 2 × CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 55.12, 95.46, 114.33, 116.5, 126, 126.9, 141.28, 147.38, 158.59, 161.94.**5-*tert*-Butyl-3-thiophenamine (3e)**

Yield: 52%; green solid; mp 145 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.25 (s, 9 H, 3 × CH<sub>3</sub>), 5.93 (s, 1 H, CH), 6.41 (s, 1 H, CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 31.6, 33.9, 95.2, 116.2, 141.4, 154.7.**5,6-Dihydronaphtho[2',1',4,5]-3-thiophenamine (3f)**

Yield: 90%; green solid; mp 168 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.02 (s, 1 H, CH), 7.08–7.21 (m, 4 H, 4 × CH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 21, 28.1, 96.1, 121.8, 126.5, 126.8, 127.9, 129.4, 131.4, 134.1, 144.5, 161.6.**Synthesis of 2-Chloro-*N*-thienylacetamides (4a–f); General Procedure**

To a stirred solution of the appropriate aminothiophene (10 mmol) in anhydrous DMF (15 mL) was added dropwise using a syringe, chloroacetyl chloride (1.1 equiv). The mixture was stirred at 25 °C for 2 h and then poured into H<sub>2</sub>O. The precipitate was filtered, washed with H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) and petroleum ether (2 × 10 mL) and dried.

**2-Chloro-*N*-(5-phenyl-3-thienyl)acetamide (4a)**

Yield: 71%; pale-brown solid; mp 128 °C.

IR (KBr): 3271 (NH), 1651 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 4.24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CH), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 3 × CH), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, 3 × CH), 10.71 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 43.01, 109.40, 117.34, 125.07, 127.91, 129.17, 133.27, 136.61, 141.65, 163.97.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>CINOS + H]<sup>+</sup> calcd: 252.0244; found: 252.0254.**2-Chloro-*N*-[5-(4-methylphenyl)-3-thienyl]acetamide (4b)**

Yield: 56%; green solid; mp 121 °C.

IR (KBr): 3285 (NH), 1653 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.21 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.17–7.20 (m, 2 H, 2 × CH), 7.24–7.26 (m, 1 H, CH), 7.45–7.48 (m, 2 H, 2 × CH), 8.49 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.7, 43, 108.8, 116.8, 125, 129.7, 130.7, 136.4, 136.5, 141.8, 163.9.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>CINOS + H]<sup>+</sup> calcd: 266.0401; found: 266.0400.**2-Chloro-*N*-[5-(4-chlorophenyl)-3-thienyl]acetamide (4c)**

Yield: 88%; brown solid; mp 135 °C.

IR (KBr): 3255 (NH), 1647 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 4.24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.43–7.48 (m, 3 H, 3 × CH), 7.55–7.63 (m, 3 H, 3 × CH), 10.73 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 43.33, 109.95, 117.92, 126.62, 129.13, 132.18, 132.31, 136.7, 140.22, 164.02.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NOS + H]<sup>+</sup> calcd: 285.9855; found: 285.9862.**2-Chloro-*N*-[5-(4-methoxyphenyl)-3-thienyl]acetamide (4d)**

Yield: 62%; pale-brown solid; mp 138 °C.

IR (KBr): 3287 (NH), 1658 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.76 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.21 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 × CH), 7.27 (s, 1 H, CH), 7.43 (s, 1 H, CH), 7.50 (d, *J* = 8.75 Hz, 2 H, 2 × CH), 10.70 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 42.97, 61.56, 108.24, 114.52, 116.2, 125.96, 126.58, 136.67, 141.68, 159.06, 170.31.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>CINO<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> calcd: 282.0350; found: 282.0356.**2-Chloro-*N*-(5-*tert*-butyl-3-thienyl)acetamide (4e)**

Yield: 77%; pale-brown solid; mp 136 °C.

IR (KBr): 3278 (NH), 1648 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.28 (s, 9 H, 3 × CH<sub>3</sub>), 4.16 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.84 (s, 1 H, CH), 7.28 (s, 1 H, CH), 10.53 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 33.9, 38.7, 43, 106.5, 116.1, 134.9, 155.2, 163.7.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>CINOS + H]<sup>+</sup> calcd: 232.0557; found: 232.0564.**2-Chloro-*N*-(5,6-dihydronaphtho[2',1',4,5]-3-thienyl)acetamide (4f)**

Yield: 73%; green solid; mp 146 °C.

IR (KBr): 3276 (NH), 1653 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.34 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.18–7.31 (m, 4 H, 4 × CH), 7.60 (s, 1 H, CH), 9.96 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 21.4, 27.9, 43, 110.7, 122.2, 127, 127.2, 128, 130.6, 133.7, 133.8, 133.9, 134.3, 164.6.HRMS (APCI): *m/z* [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>CINOS + H]<sup>+</sup> calcd: 278.0401; found: 278.0414.**Synthesis of Thiazolidinones (5a–f); General Procedure**

To a stirred solution of the appropriate acetamide (5 mmol) in EtOH (20 mL) was added ammonium thiocyanate (1 equiv). The mixture was heated at reflux for 3 h and allowed to stand overnight. The precipitate was filtered, washed with H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) and petroleum ether (2 × 10 mL) and dried.

**2-[(5-Phenyl-3-thienyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5a)**

Yield: 58%; pale-brown solid; mp 197 °C.

IR (KBr): 3060 (NH), 1602 (C=O) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 4.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.01 (s, 1 H, CH), 7.27–7.46 (m, 4 H, 4 × CH), 7.58–7.63 (m, 2 H, 2 × CH), 11.55 (s, 1 H, NH).<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 34.95, 111.29, 117.49, 120.29, 124.99, 129.11, 133.06, 136.98, 142.26, 177.54, 187.96.

HRMS (APCD):  $m/z$  [ $C_{13}H_{10}N_2OS_2 + H$ ]<sup>+</sup> calcd: 275.0307; found: 275.0312.

**2-[[5-(4-Methylphenyl)-3-thienyl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5b)**

Yield: 48%; green solid; mp 250 °C.

IR (KBr): 2919 (NH), 1614 (C=O)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.96 (s, 1 H, CH), 7.19–7.24 (m, 2 H, 2 × CH), 7.41–7.55 (m, 3 H, 3 × CH), 11.53 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 20.7, 34.92, 110.7, 117, 119.7, 125, 129.7, 130.5, 137.5, 142.4, 177.4, 187.8.

HRMS (APCD):  $m/z$  [ $C_{14}H_{12}N_2OS_2 + H$ ]<sup>+</sup> calcd: 289.0464; found: 289.0474.

**2-[[5-(4-Chlorophenyl)-3-thienyl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5c)**

Yield: 46%; pale-brown solid; mp 280 °C.

IR (KBr): 3119 (NH), 1619 (C=O)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 4.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.03 (s, 1 H, CH), 7.30 (s, 1 H, CH), 7.43–7.49 (m, 2 H, 2 × CH), 7.61–7.65 (m, 2 H, 2 × CH), 11.67 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 39.63, 111.83, 120.97, 126.84, 129.16, 131.98, 132.50, 137.06, 141.30, 177.77, 187.92.

HRMS (APCD):  $m/z$  [ $C_{13}H_9ClN_2OS_2 + H$ ]<sup>+</sup> calcd: 308.9918; found: 308.9925.

**2-[[5-(4-Methoxyphenyl)-3-thienyl]imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5d)**

Yield: 90%; orange solid; mp 219 °C.

IR (KBr): 3102 (NH), 1610 (C=O)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.76 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.92–7.00 (m, 2 H, 2 × CH), 7.14 (s, 1 H, CH), 7.33 (s, 1 H, CH), 7.51–7.56 (m, 2 H, 2 × CH), 11.75 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 18.45, 55.18, 110.12, 114.47, 119.07, 126.07, 126.53, 136.77, 142.31, 159.06, 177.47, 187.98.

HRMS (ESD):  $m/z$  [ $C_{14}H_{12}N_2O_2S_2 + Na$ ]<sup>+</sup> calcd: 327.0232; found: 327.0247.

**2-[[5-(*tert*-Butyl-3-thienyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5e)**

Yield: 55%; green solid; mp 167 °C.

IR (KBr): 2955 (NH), 1603 (C=O)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.30 (s, 9 H, 3 × CH<sub>3</sub>), 4.00 (d, *J* = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.96 (s, 1 H, CH), 7.42 (s, 1 H, CH), 11.35 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 32.09, 34.1, 108.5, 116.2, 118.8, 135.4, 156, 171, 187.86.

HRMS (ESI):  $m/z$  [ $C_{11}H_{14}N_2OS_2 + Na$ ]<sup>+</sup> calcd: 277.0440; found: 277.0440.

**2-[(5,6-Dihydronaphtho[2',1',4,5]-3-thienyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (5f)**

Yield: 74%; green solid; mp 100 °C.

IR (KBr): 2970 (NH), 1633 (C=O)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.93 (s, 1 H, CH), 7.13–7.35 (m, 4 H, 4 × CH), 11.76 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 21.56, 28.04, 34.71, 121.99, 122.15, 127.02, 127.19, 128.12, 130.77, 132.82, 134.24, 134.43, 134.86, 175.74.

HRMS (ESI):  $m/z$  [ $C_{15}H_{12}N_2OS_2 + Na$ ]<sup>+</sup> calcd: 323.0283; found: 323.0281.

### Acknowledgment

I.A. thanks EGIDE for financial support. We are grateful to V. Poddig for NMR studies and A. Crepet for IR analysis.

### References

- (1) (a) Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5261. (b) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis* **2007**, 2153.
- (2) Omar, K.; Geronikaki, A.; Zoumpoulakis, P.; Camoutsis, C.; Sokovic, M.; Ciric, C.; Glamoclija, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 426.
- (3) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3859.
- (4) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Zani, F.; Dearden, J.; Hewitt, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3714.
- (5) (a) Vilsmeier, A.; Haack, A. A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119. (b) Arnold, Z.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1958**, *23*, 452.
- (6) Ren, W.-Y.; Rao, K.; Kein, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1757.
- (7) Vega, S.; Gil, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1757.
- (8) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 275.
- (9) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1984**, 276.
- (10) Liebscher, J.; Neumann, B.; Hartmann, H. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 915.
- (11) Hartmann, H.; Liebscher, J. *Synthesis* **1979**, 241.
- (12) Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis* **2002**, 1096.
- (13) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, S. *Synthesis* **2007**, 1027.
- (14) Barker, J. M.; Wood, M. L.; Huddleston, P. R. *Synth. Commun.* **1995**, *5*, 3729.