

G. Kirsch, Mme D. Cagniant* et P. Cagniant

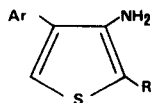
Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences,
Université de Metz, Ile du Saulcy 957045 Metz Cédex, France
Reçu le 7 Avril 1981

Par application de la synthèse de Fiesselmann, les auteurs décrivent la préparation d'amino-3 thiophènes substitués par des groupements aryles ou hétaryles.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 443 (1982).

Les voies d'accès aux hétérocycles pentagonaux aminés se sont multipliées ces dernières années, en raison de leur potentialité pharmaceutique (2) et de leur intérêt comme intermédiaires dans la préparation des colorants (3).

Il est à noter que la plupart des synthèses en série thiophénique concerne les amino-2 thiophènes. La méthode proposée ici donne l'accès aux dérivés thiophéniques aminés en position 3, de formule générale:



R = CO₂CH₃, COOH, H; Ar = aryle a = phényle; b = *p*-méthoxy phényle; Ar = hétaryle c = benzo[*b*]furyl-2; d = thiényl-2; e = [diméthyl-2,5 thiényl]-3.

La synthèse est réalisée à partir des dérivés hydroxyméthyléniques d'aryl ou hétaryl acétonitrile I a-e suivant le schéma I.

Ce processus qui dérive de celui décrit par Fiesselman (4) à partir d' α -hydroxyméthylènes cétones présente l'avantage d'être réalisé en un minimum d'étapes.

Les composés II a-e ainsi obtenus (50 à 60% de rendement à partir de I a-e) sont saponifiés au moyen de la potasse alcoolique et les acides sont décarboxylés, par simple chauffage, en amines correspondantes III a-e (rendement de 70-90% à partir de II a-e).

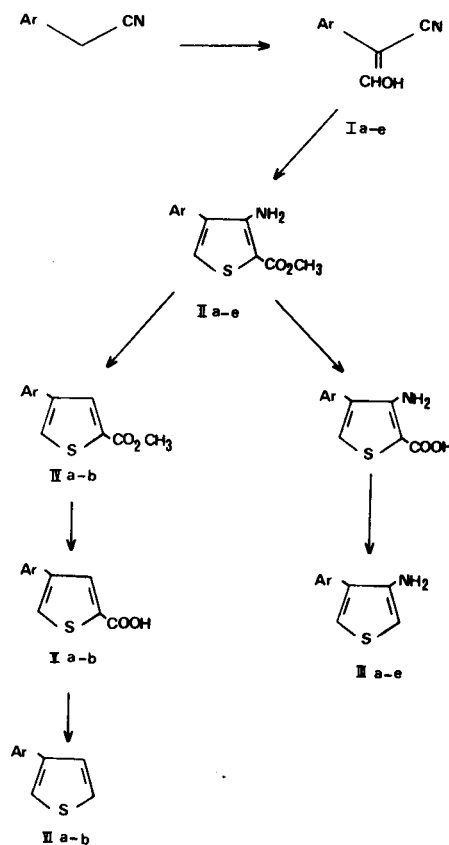
La diazotation de certains des composés II (II-a,b) suivie de la réduction des sels de diazonium par l'acide hypophosphoreux (5) permet l'accès aux esters IV-a,b. Par hydrolyse alcaline, suivie de décarboxylation des acides V-a,b dans la quinoléine en présence du bronze de cuivre on accède aux aryl-3 thiophènes VI-a,b.

PARTIE EXPERIMENTALE

Synthèse des dérivés α -hydroxyméthyléniques (I a-e).

Un mélange de 0,1 mole de nitrile et 0,11 mole de formiate d'éthyle (soit pur, soit dissous dans du benzène anhydre) est additionné goutte à goutte à 0,1 mole d'éthylate de sodium dans 250 ml d'éthanol absolu. On laisse 12 heures à température ambiante, on ajoute 250 ml d'éther anhydre et filtre le solide obtenu. Celui-ci, après lavage à l'éther anhydre, est mis en suspension dans 500 ml d'eau et acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le composé hydroxyméthylénique ainsi précipité est filtré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le solvant approprié (cf Tableau I).

Schéma I



Synthèse des thiophènes (II a-e).

Un mélange de 0,05 mole du composé hydroxyméthylénique I et 0,1 mole de thioglycolate de méthyle est porté à environ 80°. On ajoute alors une à deux gouttes d'acide chlorhydrique concentré. On maintient le mélange 15 minutes à cette température. Au bout de ce temps, on ajoute 0,15 mole de méthylate de sodium dans 20 ml de méthanol absolu. On porte 15 minutes à reflux puis distille le méthanol. Le résidu est dissous dans l'eau glacée et acidifié par de l'acide acétique. Le solide obtenu est filtré et lavé à l'eau. (Dans le cas d'un liquide, on extrait à l'éther, lave avec une solution de soude à 5%, sèche, filtre et distille le solvant). On procède ensuite à la recristallisation (cf Tableau I).

Synthèse des aminothiophènes (III a-e).

Les esters II sont saponifiés de manière classique par la potasse alcoolique (0,11 mole de potasse dans 100 ml d'éthanol). Les acides obtenus

Tableau I
Caractéristiques physiques ($^{\circ}\text{F}$ et analyse) et spectroscopiques (rmn ^1H) des composés obtenus

	$^{\circ}\text{F}$ (solvant) (a)	Formule brute	Analyse calculé trouvé			rmn ppm/TMS (b)
			C%	H%	N%	
Ia	153 (157,5) (6) et-aq	$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$ (145,15)	74,47 74,79	4,86 4,95	9,65 9,61	m 1H 9,3; m 6H 6,7-7,4 (acétone deutérée)
Ib	108 b-é	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ (175,18)	68,56 68,25	5,18 4,95	8,00 7,70	m 1H 10,2; m 3H 7-7,8; m 2H 6,7-7; s 3H 3,8 (deutérochloroforme)
Ic	156 b	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$ (185,17)	71,35 71,73	3,81 3,91	7,56 7,32	s 1H 7,8; m 5H 6,9-7,6; s 1H 6,5 (deutérochloroforme-DMSO- d_6)
Id	144 (142-143) (7) et-aq	$\text{C}_7\text{H}_5\text{NOS}$ (151,19)	55,63 55,19	3,34 3,60	9,27 9,50	m 1H 10,5; m 4H 6,9-7,4 (deutérochloroforme)
Ie	127 et-aq	$\text{C}_9\text{H}_9\text{NOS}$ (188,31)	57,40 57,10	4,82 4,70	7,44 7,25	m 1H 10; s 1H 7,1; s 1H 6,5; s 3H 2,35; s 3H 2,40 (deutérochloroforme)
IIa	69 me	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (233,29)	61,80 61,35	4,75 4,59	6,01 5,86	s 5H 7; s 1H 6,75; m 2H 5,3; s 3H 3,6 (tétrachlorure de carbone)
IIb	111 b-e	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (263,31)	59,31 59,59	4,98 4,81	5,32 5,19	d 2H 7,3 - d 2H 6,90 J = 8,6 Hz; s 1H 7,05; m 2H 5,5; s 3H 3,8 (deutérochloroforme)
IIc	115 me-aq	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (273,31)	61,54 61,94	4,06 3,91	5,13 4,85	m 5H 7,1-7,6; s 1H 6,7; m 2H 6,1; s 3H 3,75 (tétrachlorure de carbone)
IId	90 me-aq	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_2$ (239,32)	50,21 49,81	3,79 3,67	5,86 5,69	m 4H 6,9-7,3; m 2H 5,7; s 3H 3,75 (tétrachlorure de carbone)
IIe	136,5 (c) et-aq	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2$ (267,37)	53,93 53,66	4,90 4,85	5,24 5,11	s 1H 6,95; s 1H 6,5; m 2H 5,5; s 3H 3,75; s 3H 2,45; s 3H 2,35 (tétrachlorure de carbone)
IIIa	46 me-aq	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NS}$ (175,25)	68,56 68,30	5,18 4,71	8,00 8,09	m 5H 7,0-7,5; d 1H 6,9; d 1H 6; J = 3,3 Hz; m 2H 3,4 (tétrachlorure de carbone)
IIIb	56 me-aq	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOS}$ (205,28)	64,38 64,05	5,40 5,48	6,83 6,64	d 2H 7,20-d 2H 6,78; J = 8,6 Hz, d 1H 6,82-d 1H 6,00, J = 3,3 Hz; m 2H 3,4; s 3H 3,8 (deutérochloroforme)
IIIc	94,5 me	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}$ (215,27)	66,97 67,50	4,22 4,02	6,51 6,57	m 5H 6,9-7,5; s 1H 6,7; d 1H 6,1; J = 3,3 Hz; m 2H 3,7 (deutérochloroforme)
IIId	175 (d) me-aq (chlorhydrate)	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}_2$ (181,28)	53,04 53,37	3,90 3,89	7,73 7,51	m 4H 6,9-7,3; d 1H 6,05 J = 3,3 Hz; m 2H 3,55 (tétrachlorure de carbone)
IIIe	123,5 (d) me-ea (sous forme de chlorhydrate)	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NS}_2$ (209,34)	57,41 57,10	5,30 5,15	6,70 6,55	d 1H 6,80; d 1H 6,00; J = 3,3 Hz; s élarg. 1H 6,5; m 2H 3,5; s 3H 2,30; s 3H 2,4 (tétrachlorure de carbone)
IVa	94,5 me-aq	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ (218,27)	66,05 66,04	4,62 4,79		d 1H 7,95; J = 1,66 Hz; m 6H 7,1-7,55; s 3H 3,85 (tétrachlorure de carbone)
IVb	102 me-aq	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ (248,30)	62,90 62,95	4,87 4,55		d 1H 8,0; m 3H 7,3-7,5; d 6,90; J = 8,7 Hz; s 3H 3,85; s 3H 3,70 (deutérochloroforme)
Va	167 me-aq	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ (204,24)	64,70 64,48	3,95 4,03		s 1H 11,1; d 1H 8,1; J = 1,7 Hz; m 6H 7,2-7,5 (deutérochloroforme-DMSO- d_6)
Vb	193 me-aq	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ (234,27)	61,54 61,28	4,30 4,22		d 1H 8,05 J = 1,7 Hz; m 3H 7,3-7,6; d 2H 6,90 J = 8,7 Hz; s 3H 3,85; (deutérochloroforme-DMSO- d_6)
VIa	89 me-aq	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{S}$ (160,23)	74,99 74,49	5,03 5,26		m 7-7,6 (tétrachlorure de carbone)
VIb	127 me-aq	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{SO}$ (190,26)	69,46 68,89	5,30 5,33		d 2H 7,35; d 2H 6,76; J = 8,7 Hz; m 3H 7,1-7,3; s 3H 3,8; (deutérochloroforme)

(a) Abréviations utilisées: et: éthanol absolu; me: méthanol absolu; me-aq: méthanol aqueux; b: benzène; e: éther de pétrole; ea: éther anhydre. (b) Abréviations utilisées: m: massif; s: singulet; d: doublet. A noter que les protons des groupements aminés (composés II et III) qualifiés "m" se présentent sous forme de singulet plus ou moins élargi. (c) Ce produit étant liquide et difficilement distillable, nous donnons ici le point de fusion de l'acide. (d) L'analyse, de même que le spectre de rmn sont établis sur la base libre. (e) En infra-rouge (pastille de bromure de potassium), on observe pour les nitriles I la bande ν CN vers 2230 cm^{-1} ; pour les esters II et IV la bande ν CO vers 1840 cm^{-1} ; pour les acides V la bande ν CO vers 1740 cm^{-1} .

sont décarboxylés par chauffage rapide vers 200°. On laisse refroidir, reprend le résidu à l'éther, filtre, évapore le solvant. L' amino thiophène III obtenu est soit recristallisé, soit transformé en chlorhydrate par l'acide chlorhydrique gazeux dans l'éther anhydre (cf Tableau I).

Diazotation et désamination des composés (IIa-b). Synthèse des esters IVa-5.

A une solution à 0° de 0,01 mole de composé II dans 50 ml d'acide sulfurique à 75%, on ajoute goutte à goutte 0,02 mole de nitrite de sodium dans 10 ml d'eau. On laisse réagir à 0° pendant 30 minutes. Cette solution est alors additionnée à 80 ml d'acide hypophosphoreux à 50% préalablement refroidie à 0°. On laisse réagir ainsi pendant 30 minutes. On filtre et lave à l'eau le produit ainsi obtenu et le soumet à recristallisation dans le méthanol aqueux (cf Tableau I).

Synthèse des aryl-3 ou hétéryl-3 thiophènes (VIa-b).

Les esters IV précédents sont saponifiés par la soude (excès de 10%) en milieu hydroalcoolique au reflux pendant 1 heure. On évapore alors l'alcool, reprend par l'eau et acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique dilué. L'acide est filtré puis séché. La décarboxylation s'effectue classiquement par chauffage au reflux pendant 30 minutes de 0,01 mole d'acide dans 10 ml de quinoléine en présence de 0,01 g de bronze de

civre. Après refroidissement, on décompose dans 100 ml d'acide chlorhydrique à 50% et agite pendant 30 minutes en présence de chloroforme. On filtre, décante la phase organique, lave celle-ci à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient les thiophènes substitués VI (cf Tableau I).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Travaux présentés la 1ère fois au VIIIème International Symposium on Organic Chemistry, Portoroz, Yougoslavie 18-23 Juin 1978.
- (2) J. Engel, *Chem. Z.*, **103**, 161-172 (1979).
- (3) K. Gewald, *Chimia*, **34** (3), 101-110 (1980).
- (4) H. Fiesselmann, German Offen 3,662,834, 1962; *Chem. Abstr.*, **32**, 1226 (1962).
- (5) S. W. Schneller, F. W. Gloryh, L. E. Hardie, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 272 (1976).
- (6) M. Lamant et M. Lemoigne, *Bull. Soc. Chim. France*, 1144 (1961).
- (7) S. Gronowitz et S. Liljefors, *Chem. Scripta*, **13**, 39 (1978-79). English Summary.

Applying Fiesselman's condensation to α -hydroxymethylene nitriles the authors describe a synthesis of substituted aminothiophenes.