

LES 2-AMINO-3-CYANOTHIOPHÈNES, PRÉCURSEURS DE THIÉNO[2,3-b]PYRIDINES

K. DRIDI, M. L. EL EFRIT, H. ZANTOUR *

* *Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences de Tunis,
Campus Universitaire, 1060 Tunis-Tunisie*

(Soumis en mars 2000, accepté en septembre 2000)

RESUME: Lorsqu'ils sont soumis à l'action des organomagnésiens, les iminoéthers dérivés des 2-amino-3-cyanothiophènes subissent une cyclisation intramoléculaire qui les transforme en 4-amino-6-éthoxythiéno[2,3-b] pyridines.

ABSTRACT: A convenient preparation of 4-amino-6-ethoxythieno[2,3-b] pyridines is reported. They are prepared by intramolecular cyclization reaction between the corresponding iminoethers derived from 2-amino-3-cyanothiophenes and organomagnésiens.

I. INTRODUCTION

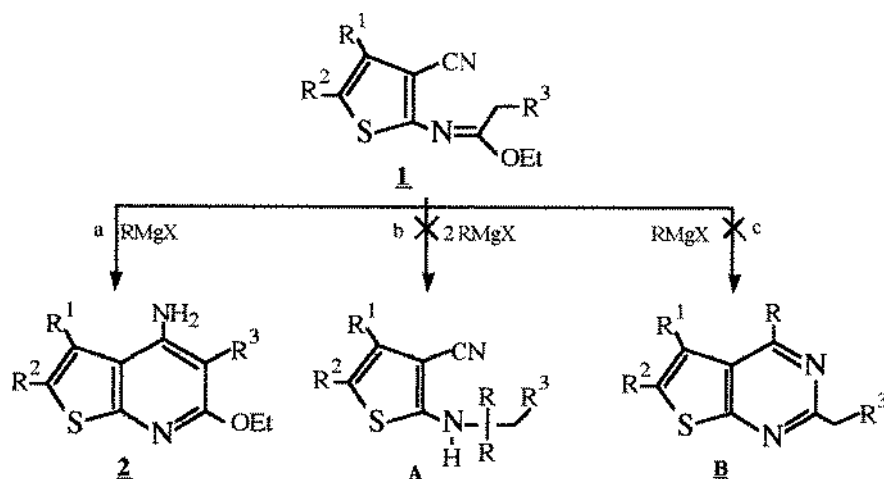
Les iminoesters fonctionnalisés en position 3 ou 4 par rapport au carbone imidique ont été utilisés pour l'accès à divers hétérocycles [1-4]. Des travaux récents réalisés dans notre laboratoire ont montré qu'en présence de LDA, d'organolithiens et d'organomagnésiens, ce type de composés conduit respectivement à des quinoléines[5], des quinazolines[6] et des oxazoles[7].

Nous proposons dans ce travail une méthode originale de synthèse de thiénopyridines à partir des N-(3-cyano-2-thiényl)iminoéthers **1**.

II. RESULTATS ET DISCUSSION

Sous l'action des organomagnésiens, les N-(3-cyano-2-thiényl)iminoéthers **1** [8] obtenus par condensation des 2-amino-3-cyanothiophènes[9,10] sur les orthoesters, sont susceptibles d'attaquer la fonction nitrile, d'attaquer le carbone imidique ou d'arracher des protons en α du carbone imidique.

De ce fait, ils peuvent donner lieu à trois principales réactions représentées dans le schéma 1.

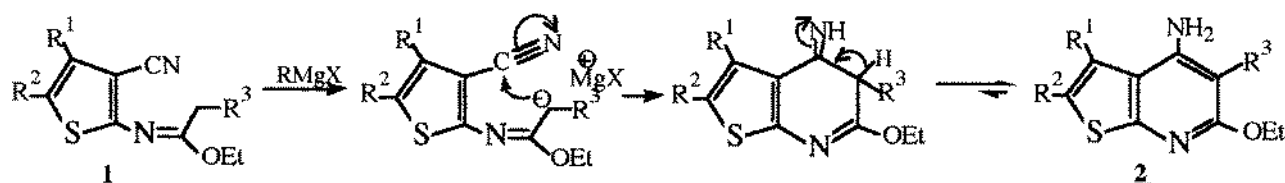


Expérimentalement, seule la réaction selon la voie (a) a lieu. Les produits isolés et identifiés sont des 4-amino-6-éthoxythiéno[2,3-b]pyridines **2**. Ces composés peuvent éventuellement avoir des applications dans le domaine médical comme agents de lutte contre l'athérosclérose [11-14].

Les premiers essais ont été réalisés en utilisant comme réactif le bromure d'éthylmagnésium. Le composé **2** a été obtenu avec un rendement de 60 %.

Cette réaction est générale quelque soit le réactif de Grignard employé. Lorsqu'on utilise le bromure de phénylmagnésium ou le chlorure de benzylmagnésium, le produit **2** est obtenu avec des rendements respectifs de 50 et 45 %.

Ils nous paraît intéressant de noter que seule la formation des composés **2** est observée. Au même titre que le LDA [15], le réactif de Grignard joue le rôle d'une base.



	R ¹	R ²	R ³	Rdt(%)	R ¹	R ²	R ³	Rdt(%)
2a	-(CH ₂) ₄ -	H	H	63	2b	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	57
2c	C ₆ H ₅	H	H	60	2d	C ₆ H ₅	CH ₃	58
2e	tBu	H	CH ₃	62	2f	tBu	H	67
2g	CH ₃	CH ₃	H	65	2h		H	55
2i			CH ₃	57				

D'autre part, en reprenant la même réaction avec le N-(3-cyano-2-thiényl)formimidate d'éthyle, qui ne renferme pas d'hydrogène en α du carbone imidique, nous avons constaté que l'organomagnésien s'additionne deux fois sur la fonction formimidate pour conduire à l'amine

secondaire correspondante **3** (Schéma 2) comme nous l'avons déjà signalé dans des travaux antérieurs [16].

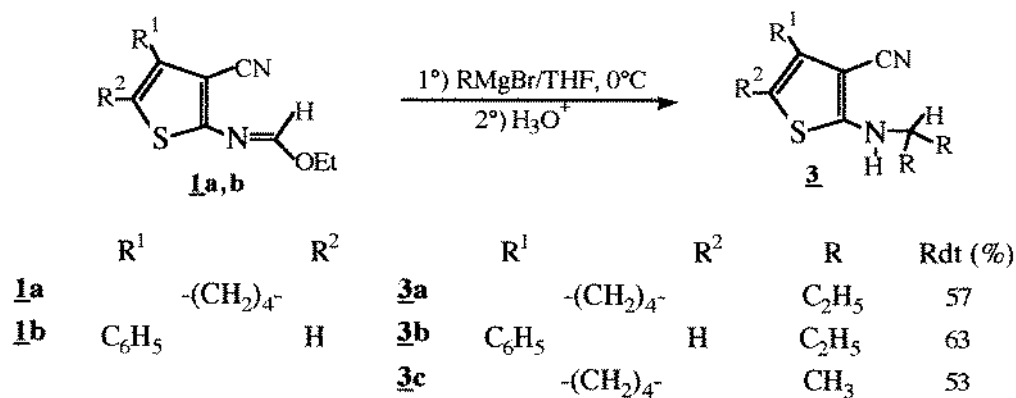


Schéma.2

La fonction nitrile en position 3 sur un thiophène apparaît donc comme étant peu réactive vis-à-vis des organomagnésiens à l'inverse d'études menées sur des dérivés du benzonitrile [17,18]. La même constatation a déjà été faite par Heckendorn et Coll. [19].

Sur les spectres IR des aminopyridines **2** on note en particulier:

- la disparition de l'absorption du groupement nitrile vers 2210-2215 cm⁻¹ et, du fait de la cyclisation, un déplacement de la bande de vibration de valence ν_{C=N} vers les basses fréquences.

- l'apparition des absorptions caractéristiques du groupement NH₂ à 3515-3400 cm⁻¹.

Lorsqu'il s'agit des dérivés thiophéniques **3**, on enregistre la présence d'une bande ν_{C=N} vers 2220 cm⁻¹.

La RMN ¹H confirme la structure proposée. L'examen des données rassemblées dans la partie expérimentale, montre à côté des signaux attribuables aux protons des substituants R¹ et R², un signal vers 5-4 ppm correspondant aux protons mobiles du motif NH₂. Ce signal disparaît par deutération. Quand R³=H, il apparaît un signal vers 6-5 ppm correspondant à un proton éthylénique.

Dans les composés **3**, on retrouve en particulier, les signaux relatifs aux groupements R introduits par les organomagnésiens et un signal vers 6,5 ppm attribuable au proton mobile du motif NH.

En RMN du ¹³C, la disparition du signal relatif à la fonction nitrile vers 113 ppm et l'apparition en revanche, de signaux correspondants aux carbones du cycle pyridinique sont autant de données confirmant la formation des aminopyridines **2**.

III. PARTIE EXPERIMENTALE

1. Appareillage

L'appareil Infrarouge utilisé est un Perkin Elmer 1000 PC dont la précision de mesure est de 4 cm⁻¹ dans le domaine 4000-600 cm⁻¹. Sauf indication, tous les spectres ont été enregistrés en solution dans le chloroforme. Les nombres d'onde sont donnés en cm⁻¹.

Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été effectués à l'aide d'un Bruker 300. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et comptés positivement vers les champs faibles par rapport au TMS pris comme référence interne. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations suivantes: s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet.

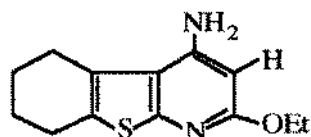
2-Synthèse des 4-aminothiénopyridines **2** et des dérivés thiophéniques **3**.

Toutes les réactions sont conduites sous atmosphère d'azote dans un tricol surmonté d'un réfrigérant, d'un thermomètre basse température et d'une ampoule à brome. Le THF distillé sur sodium-naphtalène.

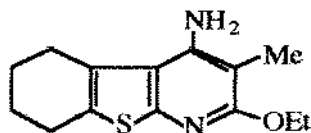
Mode opératoire général:

A une suspension de magnésium (0,73 g, 30 mmoles) dans de THF anhydre (100 ml), on additionne du bromure d'éthyle (30 mmoles) dissous dans du THF anhydre (25 ml). On ajoute quelques gouttes de EtBr sec pour démarrer la réaction, puis on continue l'addition de bromure d'éthyle, en maintenant le reflux de THF pendant 5 min. Une fois l'addition terminée, on laisse sous agitation jusqu'à dissolution complète du magnésium (environ 1 heure).

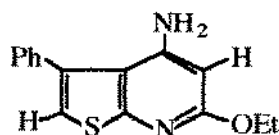
A ce mélange réactionnel refroidi à -10°C (bain d'eau glacée + sel de sodium), on additionne sous agitation goutte à goutte l'iminoéther (10 mmoles) dans du THF (25 ml). L'addition terminée, on laisse agiter le mélange pendant 32 heures à température ambiante. On hydrolyse avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis on extrait plusieurs fois à l'éther. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant, on récupère un solide que l'on identifie au 4-aminothiénopyridine.



2a F = 76°C . Rdt = 63%. ν_{NH_2} = 3519, 3419; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1587. RMN ^1H : 5,75(s, 1H); 4,55(s large, 2H); 4,3(q, 2H, J = 7,1); 2,85(m, 2H); 2,7(m, 2H); 1,82(m, 4H); 1,33(t, 3H, J = 7,1). RMN ^{13}C : 14,5; 22,5; 22,6; 26,2; 26,4; 61,4; 90,6; 116,1; 126,0; 129,3; 150,9; 159,0. S.M. (M = 248); z/e = 248(76); 233(100); 220(61,1); 204(23,6); 192(67,8); 164(14,0).

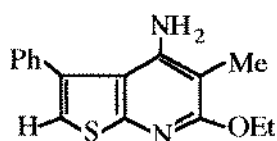


2b F = 62°C . Rdt = 57%. ν_{NH_2} = 3520, 3418; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1587. RMN ^1H : 4,5(s large, 2H); 4,3(q, 2H, J = 7,0); 2,8(m, 2H); 2,7(m, 2H); 1,8(m, 4H); 1,3(t, 3H, J = 7,0). RMN ^{13}C : 14,4; 22,6; 23,0; 24,2; 24,9; 27,9; 62,9; 93,2; 118,7; 125,7; 129,5; 145,3; 155,8.

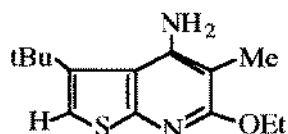


2c F = 132°C . Rdt = 60%. ν_{NH_2} = 3525, 3420; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1592. RMN ^1H : 7,4(m, 5H); 6,9(s, 1H);

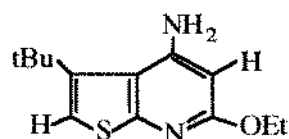
5,8(s, 1H); 4,6(s large, 2H); 4,3(q, 2H, J = 7,1); 1,3(t, 3H, J = 7,1). RMN ^{13}C : 14,2; 59,1; 105,1; 117,2; 119,8; 123,6-138,3; 149,4; 154,9; 161,8.



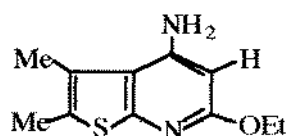
2d F = 92°C. Rdt = 58%. ν_{NH_2} = 3520, 3419; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1586. RMN ^1H : 7,5(m, 5H); 7,0(s, 1H); 5,8(s, 1H); 4,8(s large, 2H); 4,3(q, 2H, J = 7,2); 2,2(s, 3H); 1,3(t, 3H, J = 7,2). RMN ^{13}C : 14,2; 60,3; 104,2; 117,2; 119,9; 122,4-138,0; 147,9; 158,9; 161,2.



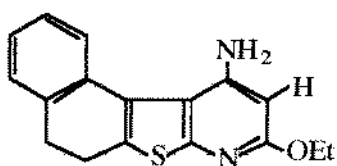
2e F = 105°C. Rdt = 62%. ν_{NH_2} = 3523, 3420; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1576. RMN ^1H : 7,1(s, 1H); 4,5(s large, 2H); 4,3(q, 2H, J = 7,1); 2,2(s, 3H); 1,35(m, 9H); 1,3(t, 3H, J = 7,1). RMN ^{13}C : 14,2; 21,2; 28,4; 31,2; 58,6; 95,5; 118,7; 120,9; 129,4; 148,7; 158,5; 160,5.



2f F = 121°C. Rdt = 67%. ν_{NH_2} = 3512, 3420; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1582. RMN ^1H : 6,9(s, 1H); 5,7(s, 1H); 4,4(s large, 2H); 4,3(q, 2H, J = 7,2); 1,35(m, 9H); 1,3(t, 3H, J = 7,2). RMN ^{13}C : 14,2; 22,6; 29,8; 58,8; 95,8; 116,6; 120,1; 130,6; 147,9; 158,0; 161,4.

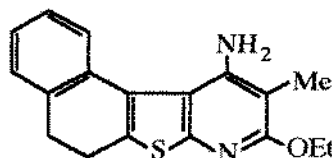


2g F = 107°C. Rdt = 65%. ν_{NH_2} = 3518, 3422; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1578. RMN ^1H : 5,8(s, 1H); 4,5(s large, 2H); 4,3(q, 2H, J = 7,1); 2,4(s, 3H); 2,3(s, 3H); 1,3(t, 3H, J = 7,1). RMN ^{13}C : 13,9; 22,7; 22,9; 63,0; 104,6; 122,1; 126,6; 132,4; 145,8; 157,3; 161,9.

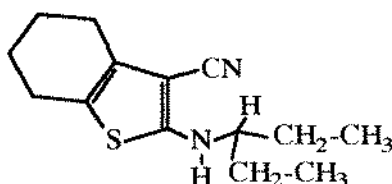


2h F = 134°C. Rdt = 55%. ν_{NH_2} = 3520, 3415; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1592. RMN ^1H : 8,1(m, 1H); 7,3(m, 3H); 4,6(s large, 2H); 4,3(q, 2H, J = 7,2); 2,9(m, 4H); 1,3(t, 3H, J = 7,2). RMN ^{13}C : 13,7; 22,5; 22,6; 63,0; 95,5; 120,2; 121,7; 122,4-134,2; 149,4; 157,3; 162,3. S.M. (M=296); z/e=296(20,9);

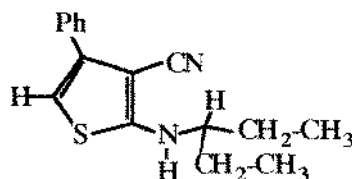
256(100); 255(66,8); 226(12,1); 208(74,1); 172(20,7); 145(10,2); 128(18,3); 56(11,3).



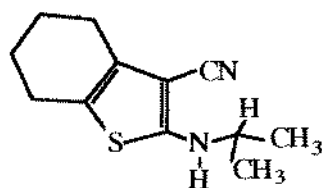
2i F = 125°C. Rdt = 57%. ν_{NH_2} = 3520, 3418; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1593. RMN ^1H : 8,1(m, 1H); 7,3(m, 3H); 4,6(s large, 2H); 4,3(q, 2H, J = 7,2); 2,9(m, 4H); 2,3(s, 3H); 1,3(t, 3H, J = 7,2). RMN ^{13}C : 14,9; 21,6; 22,7; 25,1; 60,0; 105,8; 121,2; 122,4-134,2; 148,8; 157,8; 160,8.



3a F 52°C. Rdt = 57%. ν_{NH} = 3440; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2219. RMN ^1H : 4,8(s large, 1H); 3,2(m, 1H); 4,6(s large, 2H); 2,5(m, 4H); 1,8(m, 4H); 1,6-0,9(m, 10H). RMN ^{13}C : 12,7; 14,2; 21,8; 22,2; 25,6; 56,2; 96,6; 114,2; 117,5; 125,7; 144,5.



3b Pdt visqueux. Rdt = 63%. ν_{NH} = 3443; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2219. RMN ^1H : 7,4(m, 5H); 6,8(s, 1H); 4,5(s large, 1H); 3,1(m, 1H); 1,6-0,9(m, 10H). RMN ^{13}C : 11,8; 14,4; 56,7; 97,2; 113,6; 116,9; 124,8; 147,2.



3c Pdt visqueux. Rdt = 53%. ν_{NH} = 3447; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2221. RMN ^1H : 5,4(s large, 1H); 3,2(m, 1H); 2,5(m, 4H); 1,8(m, 4H); 1,1(m, 6H). RMN ^{13}C : 13,9; 22,0; 22,6; 24,8; 25,3; 55,8; 96,3; 114,7; 117,8; 126,0; 145,6.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. D.G. Douglas : "The Chemistry of Amidines and Imidates". Intersciences New York (1975).
- [2]. D.J. Brown et K. Ienega; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1974, 372.
- [3]. M.A. Perez, J.L. Soto et J.R. Carrilo. *Synthesis* 1983, 402.
- [4]. P.R. Berbett, G.B. Chappleo et G. Mackenzie; *Synthesis* 1991, 157.
- [5]. M.L. El Efrit, A. Chihi et B. Baccar. *Indian J. Chem.* 1995 34B, 330.
- [6]. M.L. El Efrit, B. Hajjem, H. Zantour et B. Baccar. *Synth. Comm.* 1996, 26, 3167.

- [7]. B. Hajjem et B. Baccar. *Synth. Comm.* **1991**, 21, 1501.
- [8]. K. Dridi, M.L. EL Efrif et H. Zantour. *J. Soc. Chim. Tunisie* **1999**, 4(5), 387.
- [9]. E. F. Elslager, P. Jacob et L.M. Werbel. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, 9, 775.
- [10]. K. Gewald, E. Schinke et H. Bottcher. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 94.
- [11]. Y. Saito; M. Kitahara; M. Sakashita; K. Toyoda et T. Shibazaki. Eur. Pat. Appl. EP 535, 548. *Chem. Abstr.* **1993**, 112, 117112e.
- [12]. A. Straub et S. Goldmann; J. Eur. Pat. Appl. EP 630,895. *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 239545f.
- [13]. M. Thompson et I. T. Forbes. Eur. Pat. Appl. EP 126,970. *Chem. Abstr.* **1985**, 102, 220869e.
- [14]. J. Bompard; L. Giral et G. Malicorne. *J. Med. Chem.* **1988**, 23(5), 457.
- [15]. M. Kammoun, B. Hajjem, H. Zantour et B. Baccar. *J. Soc. Chim. Tunisie* **1996**, 3(12), 883.
- [16]. M.L. El Efrif, B. Hajjem et B. Baccar. *J. Soc. Chim. Tunisie* **1985**, 2(2), 3.
- [17]. J. Bergman, A. Brynolf, B. Elman et E. Vuorinem. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3697.
- [18]. L. Streckowski, M.T. Cegla, D.B. Harden, J.L. Mokrosz et M.J. Mokrosz. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4265.
- [19]. R. Heckendorn et R. Gagneux. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2279.

