

Jean-Pierre Maffrand, Robert Boigegrain, Jean Courregelongue,  
Gerard Ferrand et Daniel Frehel

Département Recherche, Parcor, 195, route d'Espagne, 31024 Toulouse Cedex, France  
Reçu le 2 Mai 1980

Des aryl-4 thiéno[2,3-c]pyridines et des aryl-7 thiéno[3,2-c]pyridines ont été respectivement obtenues par chauffage dans l'acide polyphosphorique de [thényl-2 amino]-2 aryl-1 éthanols ou propanols et de [thényl-3 amino]-2 aryl-1 éthanols ou propanols. La transposition de Beckmann d'oximes d'aryl-4 dihydro-4,5 6H-cyclopenta[b]thiophènone-6, conduit à des aryl-4 dihydro-4,5 6H-thiéno[2,3-c]pyridones-7.

J. Heterocyclic Chem., 18, 727 (1981).

### A. Introduction.

La recherche de composés structuralement apparentés à la Ticlopidine (**1**) (1), agent antiagrégant plaquettaire et antithrombotique (2), nous a conduits à développer de nouvelles voies d'accès aux systèmes thiéno[2,3-c] et thiéno[3,2-c]pyridiniques (3). Certaines de celles que nous présentons dans cet article (4) s'inspirent des méthodes utilisées par divers auteurs (5-10) pour préparer des isoquinoléines de type (**I**) ou (**II**). Parmi celles-ci, la Nomifensine (**I**) ( $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = R^3 = H$ ,  $R^4 = 8-NH_2$ ) (5) a été récemment commercialisée comme antidépresseur tandis que la Moxifensine (**I**) ( $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = 3,4-di-Cl$ ,  $R^4 = 7-OCH_3$ ) (7) semble présenter des propriétés anti-parkinsoniennes prometteuses.

FIGURE 1

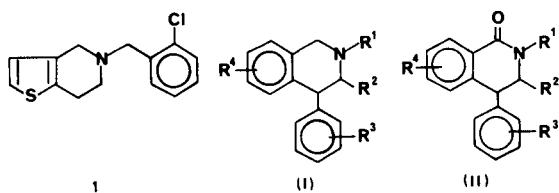
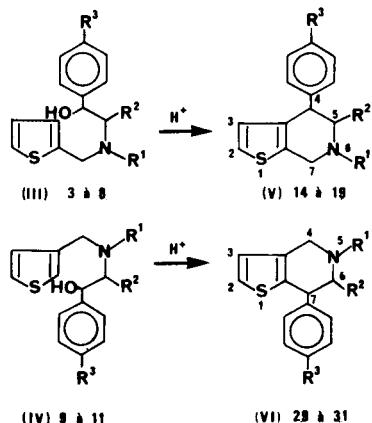


FIGURE 2



Il paraissait donc intéressant de synthétiser des thiéno-pyridines présentant à la fois une analogie structurale avec ces dérivés et avec la Ticlopidine.

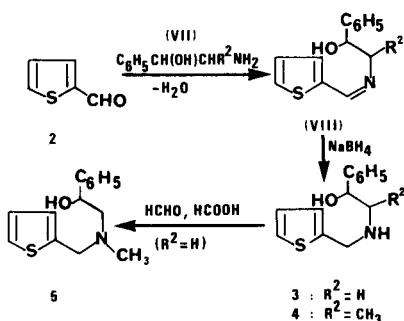
### B. Tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[2,3-c] et thiéno[3,2-c]-pyridines.

Nous avons ainsi étudié la cyclisation, en milieu acide, d'aminoalcools de type (**III**) et (**IV**) ( $R^1 = H$ , alkyle, aralkyle;  $R^2 = H$  ou  $CH_3$ ;  $R^3 = H$ , Cl,  $CH_3$ ,  $CH_3O$ ) (Méthode A).

Ces intermédiaires (**III**) et (**IV**) ont été préparés selon deux procédés:

(a) La condensation du thiénaldéhyde-2 (**2**) avec l'amino-2 phényl-1 éthanol (**VII**:  $R^2 = H$ ) fournit la base de Schiff (**VIII**:  $R^2 = H$ ) dont la réduction par le borohydrure de sodium conduit au dérivé **3**.

FIGURE 3



A partir de la (*d,l*)-noréphédrine (**VII**:  $R^2 = CH_3$ ), on obtient de la même façon le composé **4**. Les mêmes réactions effectuées à partir du thiénaldéhyde-3 conduisent respectivement aux aminoalcools **9** (**IV**:  $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ) et **10** (**IV**:  $R^1 = R^3 = H$ ;  $R^2 = CH_3$ ). Par réaction de Leuckart nous avons transformé **3** et **9** en leur dérivé *N*-méthylé **5** et **11**.

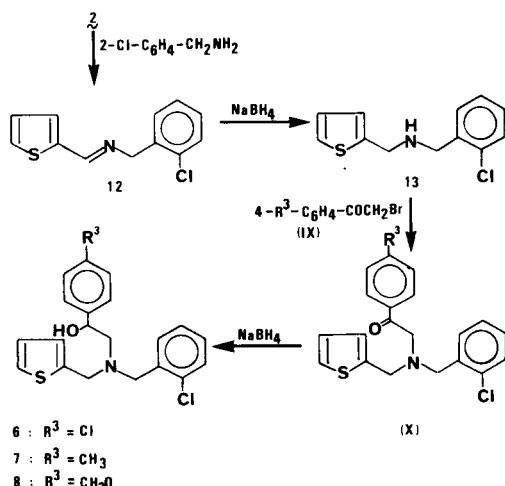
(b) L'amine **13**, obtenue par réduction de la base de Schiff **12**, a été condensée successivement avec trois

Tableau I

Composé	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Forme isolée	F° Solvent de recristallisation	Méthode	Rdt %	Formule brute	Analyse (%) Calc.		
									C	H	N
14	H		H	Méthanesulfonate	200 (EtOH-iPrOH)	A	57	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NS,CH <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	54.00	5.50	4.50
									53.82	5.53	4.42
15	H	CH <sub>3</sub>	H	Hemi-fumarate	202 (H <sub>2</sub> O-MeOH)	A	39	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NS, $\frac{1}{2}$ C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	66.69	5.96	4.87
									66.96	5.77	4.65
16	CH <sub>3</sub>		H	Chlorhydrate	214 (EtOH-iPr <sub>2</sub> O)	A	53	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NS,HCl	63.26	6.05	5.25
									63.10	6.09	6.13
17	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	4-Cl	Chlorhydrate	180 (iPrOH-EtOH)	A	59	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NS,HCl	58.47	4.41	3.41
									58.31	4.46	3.28
18	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	Chlorhydrate	128 (CH <sub>3</sub> CN)	A	50	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> C1NS,HCl	64.61	5.42	3.59
									64.52	5.39	3.54
19	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	4-OCH <sub>3</sub>	Fumarate	110 (iPrOH-EtOH)	A	72	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> C1NOS,C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	61.78	4.98	2.88
									61.69	4.94	2.92
20	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	Chlorhydrate	185 (iPrOH)	B	52	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NS,HCl	70.25	5.89	4.09
									70.28	5.91	3.93
21	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	Chlorhydrate	168 (iPrOH-EtOH)	B	24	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> FNS,HCl	66.74	5.32	3.89
									66.65	5.30	3.71
22	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Fumarate	180 (iPrOH)	B	66	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> C1NS,C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	63.22	4.86	3.07
									63.18	4.84	3.02
23	4-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Chlorhydrate	196 (CH <sub>3</sub> CN-Et <sub>2</sub> O)	B	58	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NS,HCl	70.86	6.23	3.93
									70.66	6.11	3.63
24	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Chlorhydrate	140 (iPrOH-EtOH)	B	34	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S,HCl	63.94	6.06	3.24
									63.78	6.25	3.00
25	2-(COOCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Base	90 (C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> )	B	68	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S	72.69	5.82	3.85
									72.72	5.90	3.78
26	2-(CN)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Base	124 (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> )	B	67	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> S	76.33	5.49	8.37
									76.43	5.38	8.27
27	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Chlorhydrate	168 (iPrOH-EtOH)	B	61	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S,HCl	62.08	4.95	7.24
									62.06	4.76	6.99
28	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	Base	110 (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> )	B	59	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NS	78.95	6.62	4.38
									79.08	6.44	4.35
29	H		H	Base	90 (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> )	A	84	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NS	54.00	5.50	4.50
									53.89	5.35	4.23
30	H	CH <sub>3</sub>	H	Base	78 (n-C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> )	A	66	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NS	73.31	6.60	6.11
									73.40	6.52	6.01
31	CH <sub>3</sub>		H	Fumarate	195 (H <sub>2</sub> O)	A	41	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NS,C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	62.59	5.54	4.05
									62.42	5.45	3.84
32	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Base	66 (n-C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> )	B	65	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NS	74.03	7.04	5.75
									74.07	7.10	5.65
33	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>		H	Fumarate	196 (MeOH)	B	57	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NS,C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	65.09	6.50	3.61
									64.99	6.41	3.35
34	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Fumarate	200 (EtOH)	B	34	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NS,C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	68.38	5.50	3.32
									68.31	5.32	3.08
35	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Chlorhydrate	164 (iPrOH-Et <sub>2</sub> O)	B	31	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> C1NS,HCl	63.82	5.08	3.72
									63.79	5.02	3.63
36	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Base	102 (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> )	B	58	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> C1NS	71.27	5.69	3.95
									71.25	5.67	3.86
37	4-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Fumarate	198 (EtOH-H <sub>2</sub> O)	B	64	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NS,C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	68.94	5.78	3.21
									68.98	5.75	3.04
38	4-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Chlorhydrate	176 (CH <sub>3</sub> CN-iPrOH)	B	75	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S,HCl	67.81	5.96	3.76
									67.99	5.71	3.78
39	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Base	112 (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> )	B	44	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S	69.84	6.37	3.54
									69.85	6.35	3.44
40	2-(COOCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Base	114 (CH <sub>3</sub> CN)	B	65	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S	72.69	5.82	3.85
									72.44	5.92	3.62
41	2-(CN)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	Chlorhydrate	160 (CH <sub>3</sub> CN)	B	71	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> S,HCl	68.74	5.22	7.63
									68.49	5.28	7.63
42	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Base	150 (CH <sub>3</sub> CN)	B	66	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	69.20	5.53	7.68
									69.22	5.40	7.41
43	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	Fumarate	208 (MeOH-EtOH)	B	82	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NS,C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	68.94	5.78	3.21
									69.00	5.80	3.06

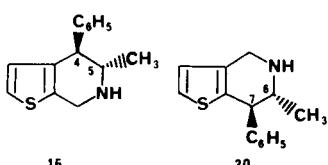
bromures de phénacyle (IX) et les aminocétones résultantes ont été réduites par le borohydrure de sodium en dérivés 6, 7 et 8.

FIGURE 4



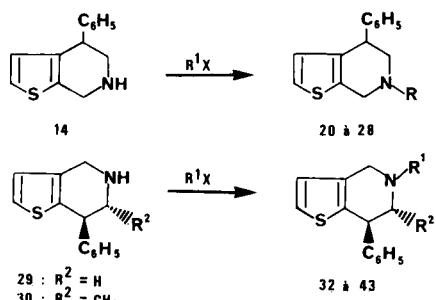
La cyclisation des aminoalcools (III) (3 à 8) et (IV) (9 à 11) a été étudiée dans différents milieux acides et à diverses températures. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'acide polyphosphorique à des températures comprises entre 50 et 70°. Le tableau (I) regroupe les thiénopyridines (V) (14 à 19) et (VI) (29 à 31) ainsi obtenues. Les composés 15 et 30 provenant respectivement de la cyclisation des *N*-thényl noréphédrines (4) et (10) présentent l'isométrie *trans* ( $J_{H_4-H_5} = 9,0$  Hz et  $J_{H_6-H_7} = 8,5$  Hz) ce qui correspond à une inversion complète de la configuration du

FIGURE 5



carbone initialement porteur du groupe hydroxyle. Un résultat analogue avait été observé par Trepanier et Sunder en série isoquinoléinique (6). Plusieurs autres thiénopyridines (V) (20 à 28) et (VI) (32 à 43) (Tableau I) ont été obtenues par *N*-alkylation des composés (14), (29) et 30) avec divers halogénures R'X (Méthode B).

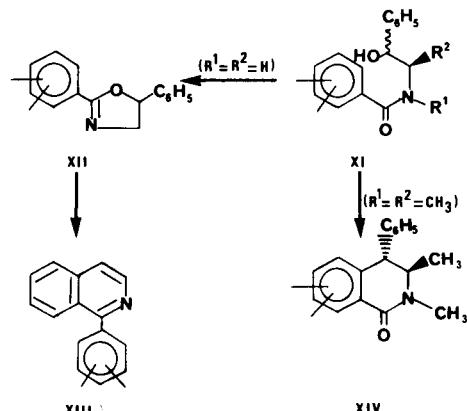
FIGURE 6



### C. Dihydro-4,5 6H-thieno[2,3-c]pyridinones-7.

L'action d'agents déshydratants sur des amidoalcools du type (XI) ( $R^1 = R^2 = H$ ) conduit généralement à des oxazolines (XII) (11) qui, sous certaines conditions, peuvent être transformées en isoquinoléines (XIII) (12) [Réaction de Pictet-Gams (13)].

FIGURE 7



Mais Trepanier et Sunder (6) ont montré que les dérivés (XI) ( $R^1 = R^2 = CH_3$ ) de l'éphédrine ou de la  $\psi$ -éphédrine étaient principalement transformés en dihydro-3,4 iso-carbostyryle (XIV) sous l'influence de divers acides. Nous inspirant de ces travaux, nous espérions convertir l'amidoalcool 44, dérivé de la 1-éphédrine, en thiénopyridine 45 par chauffage dans l'acide polyphosphorique.

En fait, nous avons obtenu exclusivement la *N*-(thénoyl-2)  $\psi$ -éphédrine (48), après hydrolyse et basification avec de l'ammoniaque. Cette transformation est analogue à celle qu'avait observée Welsh (14) en chauffant des *N*-benzoyl éphédrines dans l'acide chlorhydrique à 5%. Elle constitue également une réaction secondaire dans la synthèse de (XIV), selon Trepanier et Sunder (6). Elle implique le passage par l'oxazolinium 46, son ouverture en sel de l'amino-ester 47 et le réarrangement en amide 48 au cours de la basification. N'ayant donc pu obtenir par cette méthode les dihydro-4,5 6H-thieno[2,3-c]pyridinones-7 désirées, nous nous sommes tournés vers le réarrangement de Beckmann des oximes 51a-f.

Nous avons préparé les cétones de départ 50a-f selon le procédé déjà décrit dans la littérature (16) pour le composé 50a. Par chauffage à 120° dans l'acide polyphosphorique, les oximes correspondantes, obtenues sous forme de mélange *E-Z*, sont transformées en thiénopyridinones 53 et 54 facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice (Tableau II). Leur structure est aisément déduite de l'examen des spectres de rmn: les protons  $H_5$  des thiéno[2,3-c]pyridinones majoritaires 53 sont en effet plus déblindés ( $\Delta\delta = 0,6$  ppm) que les protons  $H_5$  des

FIGURE 8

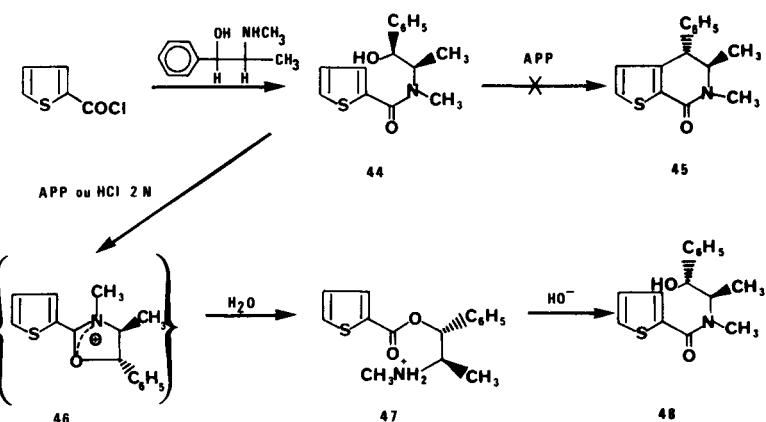
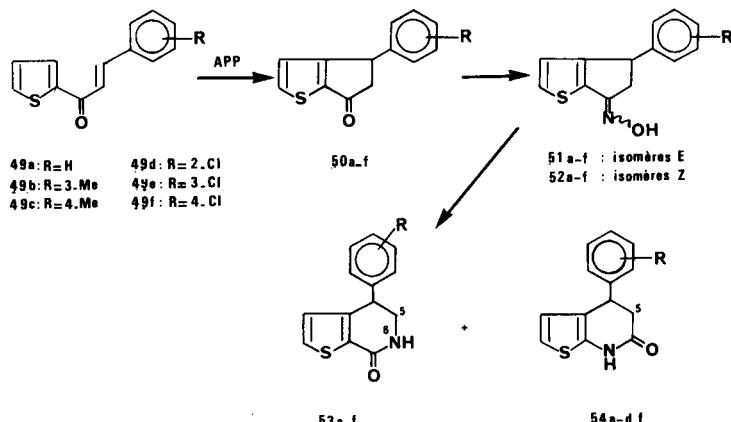
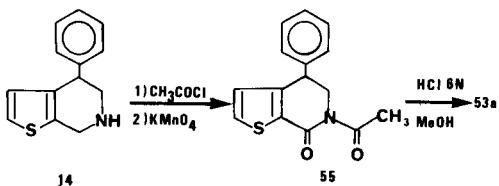


FIGURE 9



thieno[2,3-*b*]pyridinones isomères **54** et ils présentent un couplage avec le proton amidique H<sub>6</sub> qui disparaît par addition d'eau deutériée ou d'acide trifluoroacétique. Cette attribution a d'ailleurs été confirmée par la séquence de réactions suivante:

FIGURE 10



Cette transposition de Beckmann n'est pas stéréosélective dans les conditions opératoires décrites plus haut: en effet, les oximes **51a** (*E*) et **52a** (*Z*), séparées par chromatographie liquide haute pression, n'ont pas conduit respectivement aux composés **53a** et **54a** mais à leur mélange, ce qui implique une isomérisation avant la transposition. Par contre le chauffage dans le dioxane du benzènesulfonate

de l'oxime **51a** fournit sélectivement le composé **53a** tandis que celui de l'oxime **52a** reste pratiquement inchangé dans les mêmes conditions. Ce sont d'ailleurs ces résultats qui nous ont permis d'identifier sans ambiguïté les oximes **51a** et **52a** puisque leur spectre de rmn ne permettait pas une identification facile.

#### PARTIE EXPERIMENTALE (17)

Les points de fusion ont été déterminés au banc Kofler. Les spectres ir ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257, en film ou en pastilles de bromure de potassium: la position des bandes d'absorption est exprimée en cm<sup>-1</sup>. Les spectres de rmn du proton ont été réalisés sur appareil Hitachi-Perkin-Elmer R-24A; les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm, par rapport au TMS, pris comme référence interne, les constantes de couplage sont données en Hz.

Phénol-1 (thienyl-2 amino)-2 éthanol (**3**) (III: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H).

On agite à température ambiante pendant 5 heures, un mélange de 29 g (0,26 mole) de thiinaldéhyde-2, 45 g (0,26 mole) de chlorhydrate d'aminophénol-1 éthanol et 26 g (0,26 mole) de triéthylamine dans 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On ajoute, par fractions, 10,2 g (0,26 mole) de boro-

Tableau II

Composé	R	F°	Solvant de recristallisation	Rdt (%)	Formule brute	Analyse (%) Calc.		
						C	H	N
<b>53a</b>	H	152	Ether-diisopropylique-propanol-2	16	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NOS	68.09	4.84	6.11
<b>53b</b>	3-CH <sub>3</sub>	150	Benzène-cyclohexane	15	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NOS	68.14	4.83	6.14
<b>53c</b>	4-CH <sub>3</sub>	144	Propanol-2	15	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NOS	69.11	5.38	5.75
<b>53d</b>	2-Cl	206	Ethanol	15	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClNOS	69.19	5.41	5.55
<b>53e</b>	3-Cl	152	Toluène-Cyclohexane	18	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClNOS	59.20	3.82	5.31
<b>53f</b>	4-Cl	154	Toluène-Cyclohexane	15	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClNOS	59.22	3.79	5.50
<b>54a</b>	H	149	Benzène-Cyclohexane	10	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NOS	68.09	4.84	6.11
<b>54b</b>	3-CH <sub>3</sub>	151	Benzène-Cyclohexane	5	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NOS	68.18	4.86	6.17
<b>54c</b>	4-CH <sub>3</sub>	156	Toluène-Cyclohexane	6	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NOS	69.11	5.38	5.75
<b>54d</b>	2-Cl	168	Propanol-2	2	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClNOS	69.29	5.24	5.85
<b>54e</b>	4-Cl	160	Benzène-Cyclohexane	6	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClNOS	69.29	5.35	5.54
<b>54f</b>						59.20	3.82	5.31
<b>54e</b>	n'a pas été obtenu.					59.25	3.74	5.44

hydrure de sodium et abandonne une nuit à température ambiante. L'excès de borohydrure de sodium est détruit par addition d'acétone et le mélange réactionnel est évaporé à sec. Le résidu, repris par de l'eau, est extrait par le dichlorométhane, les extraits organiques, séchés sur sulfate de sodium anhydre et filtrés sur un lit de silice, sont évaporés à sec. Par recristallisation du résidu dans du cyclohexane on obtient l'amino-alcool **3** (66%), F = 74°; rmn (deutériochloroforme): 2,70 (d, 2H, J = 7, -CH<sub>2</sub>CHOH); 3,38 (s, 2H, N-CH<sub>3</sub>); 4,60 (t, 1H, J = 7, CHOH); 7,10 (m, 8H aromatiques).

Anal. Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NOS: C, 66,91; H, 6,48; N, 6,00; Trouvé: C, 66,77; H, 6,47; N, 6,25.

Phénol-1 (thényl-2 amino)-2 propanol (**4**) (III: R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>).

Ce composé a été synthétisé de façon analogue à partir du thiénaïdhyde-2 et de la *dl*-noréphédrine; base, F = 50°, Rdt = 82%; chlorhydrate, F = 184° (propanol-2); rmn (acide trifluoroacétique): chlorhydrate, 1,40 (d, 3H, J = 7, CHCH<sub>3</sub>); 3,83 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 4,70 (m, 2H, N-CH<sub>3</sub>); 5,40 (d, 1H, J = 5, CHOH); 7,34 (m, 8H aromatiques).

Chlorhydrate.

Anal. Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NOS,HCl: C, 59,24; H, 6,39; N, 4,93. Trouvé: C, 59,07; H, 6,18; N, 4,83.

Phénol-1 (thényl-3 amino)-2 éthanol (**9**) (IV: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H).

Ce composé a été préparé de manière similaire à partir du thiénaïdhyde-3 et de l'amino-2 phénol-1 éthanol, base, F = 90° (cyclohexane), Rdt = 84%; rmn (deutériochloroforme): 2,73 (d, 2H, J = 6, CH<sub>2</sub>CHOH); 3,73 (s, 2H, N-CH<sub>3</sub>); 4,70 (t, 1H, J = 6, CHOH); 7,14 (m, 8H aromatiques).

Anal. Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NOS: C, 66,91; H, 6,48; N, 6,00. Trouvé: C, 66,96; H, 6,50; N, 5,76.

Phénol-1 (thényl-3 amino)-2 propanol (**10**) (IV: R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>).

Ce composé a été synthétisé de la même façon à partir du thiénaïdhyde-3 et de la *dl*-noréphédrine, base, F = 48°; chlorhydrate, F = 204° (éthanol), Rdt = 57%; rmn (deutériochloroforme): base 0,84 (d, 3H, J = 7, CH-CH<sub>3</sub>); 2,84 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 3,77 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,67 (d, 1H, J = 4,

CHOH); 7,23 (m, 8H aromatiques).

Anal. (chlorhydrate) Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NOS,HCl: C, 59,24; H, 6,39; N, 4,93. Trouvé: C, 59,17; H, 6,46; N, 5,07.

[N-Méthyl N-(thényl-2)amino]-2 phénol-1 éthanol (**5**) (III: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H).

On porte au reflux pendant 3 heures, sous atmosphère inerte, un mélange de 20 g (0,086 mole) de l'amino-alcool **3**, 80 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse de formaldéhyde à 35% et 80 cm<sup>3</sup> d'acide formique. Après refroidissement et addition d'eau, on alcalinise avec de la soude aqueuse 3N. On extrait par l'éther diéthylique et sèche les extraits organiques sur du sulfate de sodium anhydre. L'évaporation de l'éther laisse une huile constituée de l'amino-alcool **5** que l'on purifie sous forme de sel, maléate, F = 94° (éthanol), Rdt: 93%; rmn (deutériochloroforme): base 2,20 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH); 3,50 (s, élargi, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4,70 (m, 1H, CHOH); 7,20 (m, 8H aromatiques).

[N-Méthyl N-(thényl-3)amino]-2 phénol-1 éthanol (**11**) (IV: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H).

Ce composé est obtenu de façon similaire, base, F = 68° (cyclohexane), Rdt: 84%; rmn (deutériochloroforme): 2,30 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH); 3,60 (d, 2H, J = 3, N-CH<sub>2</sub>); 4,67 (m, 1H, CHOH); 7,17 (m, 8H aromatiques).

N-(*o*-Chlorobenzyl)-(thényl-2)amine (**13**).

Dans un ballon équipé d'un séparateur d'eau (Dean-Stark) surmonté d'un réfrigérant, on porte au reflux pendant 3 heures, un mélange de 29 g (0,26 mole) de thiénaïdhyde-2 et 36,8 g (0,26 mole) d'*o*-chlorobenzylamine dans 300 cm<sup>3</sup> de benzène. Le mélange réactionnel évaporé à sec, laisse un résidu huileux que l'on dissout dans 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On ajoute par portions, 10,1 g (0,26 mole) de borohydrure de sodium et abandonne une nuit à température ambiante. L'excès d'agent réducteur est détruit par addition d'acétone et le mélange est évaporé à sec. Le résidu repris par de l'acide chlorhydrique *N* est extrait par de l'éther. La phase aqueuse alcalinisée par de la soude 2*N* est extraite avec de l'éther. Ces derniers extraits organiques sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium anhydre et filtrés sur lit de silice. L'évaporation du solvant laisse

une huile que l'on purifie par l'intermédiaire d'un sel, oxalate,  $F = 220^\circ$  (éthanol), Rdt = 80%; rmn (deutériochloroforme): base 3,87 et 3,93 (2s, 4H, 2 N-CH<sub>2</sub>); 7,20 (m, 7H aromatiques).

Anal. (Oxalate) Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNS, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 51,30; N, 4,30; N, 4,27; Trouvé: C, 51,28; H, 4,32; N, 4,30.

[*N*-(*o*-Chlorobenzyl) *N*-(thényl-2)] amino-2 (p-chlorophényl)-1 éthanol (**6**).

a) On porte au reflux pendant 15 heures un mélange de 16,5 g (0,069 mole) de l'amine **13** et 8,1 g (0,0345 mole) d' $\alpha$ -bromo *p*-chloroacétophénone dans 120 cm<sup>3</sup> de benzène sec. Après refroidissement on filtre le précipité constitué par le bromhydrate de l'amine de départ **13**, et évapore à sec le filtrat. Le résidu est repris par l'éther diéthylique et filtré sur lit de silice. L'évaporation du solvant fournit le composé (X: R<sup>3</sup> = Cl) sous forme d'une huile, utilisée dans l'étape suivante sans autre purification, Rdt = 75%; ir (film): 1670; rmn (deutériochloroforme): 3,83, 3,90 et 4,03 (3s, 6H, 3 N-CH<sub>2</sub>); 7,3 (m, 11H aromatiques).

b) A une solution de 10 g (0,026 mole) de l'amino-cétone précédente dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute par portions 1 g (0,027 mole) de borohydure de sodium et abandonne une nuit à température ambiante. On détruit l'excès d'agent réducteur par addition d'acétone et évapore la solution à sec. On reprend le résidu par de l'eau et extrait avec le dichlorométhane. Les extraits organiques sont lavés à l'eau, séchés sur du sulfate de sodium anhydre, filtrés sur lit de silice, et évaporés à sec. L'huile résiduelle est constituée de l'amino-alcool **6** que l'on purifie par l'intermédiaire de son chlorhydrate;  $F = 178^\circ$  (propanol-2); Rdt = 74%; rmn (deutériochloroforme): base 2,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH); 3,83 (s élargi, 4H, 2 N-CH<sub>2</sub>); 4,60 (m, 1H, CHOH); 7,34 (m, 11H aromatiques).

[*N*-(*o*-Chlorobenzyl) *N*-(thényl-2)]aminométhyl (*p*-tolyl)cétone (X: R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>).

Ce composé a été préparé de la même manière à partir de l'amine **13** et de l' $\alpha$ -bromo *p*-méthylacétophénone (Rdt = 59%); ir (film): 1690; rmn (deutériochloroforme): 2,33 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,93, 4,00 et 4,13 (3s, 6H, 3 N-CH<sub>2</sub>); 7,50 (m, 11H aromatiques).

La réduction par le borohydure de sodium conduit au [*N*-(*o*-chlorobenzyl) *N*-(thényl-2)]amino-2 (*p*-tolyl)-1 éthanol (**7**) base,  $F = 68^\circ$  (cyclohexane), Rdt = 64%; rmn (deutériochloroforme): 2,27 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH); 3,90 (s élargi, 4H, 2 N-CH<sub>2</sub>); 4,67 (m, 1H, CHOH); 7,17 m, 11H aromatiques).

[*N*-(*o*-Chlorobenzyl) *N*-(thényl-2)]aminométhyl (*p*-méthoxyphényl) cétone (X: R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>).

Ce composé résulte de la condensation de l'amine **13** avec l' $\alpha$ -bromo *p*-méthoxyacétophénone (Rdt = 75%); ir (film): 1665; rmn (deutériochloroforme): 3,44 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,90, 4,00 et 4,10 (3s, 6H, 3 N-CH<sub>2</sub>); 7,34 (m, 11H aromatiques).

La réduction par le borohydure de sodium conduit au [*N*-(*o*-chlorobenzyl) *N*-(thényl-2)]amino-2 (*p*-méthoxyphényl)-1 éthanol (**8**), huile, Rdt = 54%; rmn (deutériochloroforme): 2,60 (d, 2H, J = 7, CH<sub>2</sub>CHOH); 3,60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s élargi, 4H, 2 N-CH<sub>2</sub>); 4,57 (t, 1H, J = 7, CHOH); 7,13 (m, 11H aromatiques).

Phénol-4 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[2,3-c]pyridine (**14**).

On chauffe à 60°, pendant 1 heure, sous atmosphère d'azote, un mélange, agité mécaniquement, de 40 g (0,17 mole) de l'amino-alcool **3** dans 150 g d'acide polyphosphorique commercial. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé sur de la glace, alcalinisé avec de l'ammoniaque concentrée et extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques séchés sur du sulfate de sodium anhydre sont filtrés sur un lit de silice et évaporés à sec. L'huile résiduelle est purifiée par l'intermédiaire de son hemi-oxalate,  $F = 220^\circ$  (méthanol), Rdt = 57%; rmn (deutériochloroforme): base 3,13 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CHAR); 3,93 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>Ar et CHOH); 6,67 et 7,00 (2d, J = 5, 2H thiophéniques); 7,20 (m, 5H, phénol).

Les composés **16** à **19**, **29** à **31** ont été synthétisés de façon similaire (voir tableau I).

(*trans*)-Méthyl-5 phénol-4 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[2,3-c]pyridine (**15**).

Ce composé résulte de la cyclisation du phénol-1 (thényl-2) amino-2 propanol (**4**) dans l'acide polyphosphorique comme ci-dessus, chlorhydrate,  $F = 236^\circ$  (propanol-2, éther), Rdt = 39%; rmn (deutériochloroforme): base 1,08 (d, 3H, J = 7, C-CH<sub>3</sub>); 3,00 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 3,46 (d, 1H, J = 9, CH- $\phi$ ); 4,13 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 6,37 et 7,00 (2d, J = 5, 2H thiophéniques); 7,17 (m, 5H, phénol).

(*trans*)-Méthyl-6 phénol-7 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[2,3-c]pyridine (**30**).

Ce composé a été synthétisé de façon analogue; rmn (deutériochloroforme): 1,10 (d, 3H, J = 7, C-CH<sub>3</sub>); 3,10 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 3,67 (d, 1H, J = 8,5 CH $\phi$ ); 4,03 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 6,67 et 7,00 (2d, J = 5, 2H thiophéniques); 7,17 (m, 5H, phénol).

Benzyl-6 phénol-4 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[2,3-c]pyridine (**20**).

On chauffe à 70°, pendant 2 heures, un mélange de 6 g (0,028 mole) de phénol-4 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[2,3-c]pyridine (**14**), 3,8 g (0,030 mole) de chlorure de benzyle et 5,8 g (0,042 mole) de carbonate de potassium sec dans 100 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Après refroidissement, les sels minéraux sont filtrés et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu repris par de l'eau est extrait à l'éther diéthylique. Les extraits organiques sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium et filtrés sur un lit de silice. L'évaporation à sec laisse une huile que l'on purifie par l'intermédiaire de son chlorhydrate,  $F = 185^\circ$  (propanol-2), Rdt = 52%; rmn (deutériochloroforme): base 2,87 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CHAR); 3,73 et 3,80 (2s, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>Ar); 4,16 (m, 1H, CHAR); 6,60 et 7,13 (2d, J = 5, 2H thiophéniques); 7,35 (m, 10H aromatiques). Les composés **21** à **28** et **32** à **43** ont été synthétisés de façon similaire par alkylation des thiéno-pyridines avec les halogénures correspondants.

(-)-N-Méthyl *N*-(hydroxy-1 phénol-1 propyl-2)-thiéno[2,3-c]carboxamide-2 (**44**).

A un mélange de 10 g (0,06 mole) de 1-éphédrine, 6,5 g (0,06 mole) de carbonate de sodium sec, 70 cm<sup>3</sup> d'eau et 70 cm<sup>3</sup> de chloroforme, on ajoute, goutte à goutte, à température ambiante, sous vive agitation, une solution de 8,9 g (0,06 mole) de chlorure de thénole-2 dissous dans 70 cm<sup>3</sup> de chloroforme. On abandonne 15 heures à température ambiante, sous bonne agitation. On décante la phase organique que l'on séche sur du sulfate de sodium anhydre et évapore à sec. L'huile obtenue est chromatographiée sur colonne de silice (éluant: toluène-acétate d'éthyle 7/3). L'huile purifiée cristallise au repos,  $F = 222^\circ$ ,  $[\alpha]^{20} = -54,3$  (c = 5, chloroforme); ir (bromure de potassium): 1590; rmn (deutériochloroforme): 1,23 (d, 3H, J = 7, C-CH<sub>3</sub>); 2,87 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,33 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 4,60 (m, 1H, CH-OH); 7,10 (m, 8H aromatiques).

Anal. Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: C, 65,42; H, 6,22; N, 5,08. Trouvé: C, 65,20; H, 6,02; N, 5,03.

Chlorure de *N*-méthyl *N*-(phénol-1 (thiéno-2 carbonyloxy)-1 propyl-2] ammonium (**47**).

On porte au reflux, pendant 2 heures, un mélange de 5 g (0,018 mole) de l'hydroxyamide **44** et de 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2*N*. Après refroidissement on filtre les cristaux obtenus,  $F = 214^\circ$ , Rdt = 98%; ir (bromure de potassium): 1260, 1710; rmn (eau deutériée): 1,10 (d, 3H, J = 7, C-CH<sub>3</sub>); 2,66 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,80 (m, 2H, CH $\phi$ -CH(CH<sub>3</sub>)); 7,20 (m, 8H aromatiques).

Anal. Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>S: C, 57,77; H, 5,82; N, 4,47. Trouvé: C, 57,73; H, 5,91; N, 4,37.

(+)-N-Méthyl *N*-(hydroxy-1 phénol-1 propyl-2)-thiéno[2,3-c]carboxamide-2 (**48**).

a) On chauffe à 60° pendant 1 heure un mélange de 13,2 g (0,048 mole) d'hydroxyamide **44** et de 30 g d'acide polyphosphorique commercial. Après refroidissement et dilution avec de l'eau, on basifie avec de l'ammoniaque concentrée. On extrait à l'éther diéthylique et lave les extraits organiques avec de l'eau. Après séchage sur du sulfate de sodium anhydre, l'évaporation du solvant laisse des cristaux,  $F = 118^\circ$   $[\alpha]^{20} = +123,5^\circ$  (c = 5, chloroforme), Rdt = 74%; ir (bromure de potassium): 1590; rmn (deutériochloroforme): 0,96 (d élargi, 3H, C-CH<sub>3</sub>); 2,93 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,43 (m, 2H, -CH(OH)-CH(CH<sub>3</sub>)); 7,20 (m, 8H aromatiques).

Anal. (chlorhydrate) Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S, HCl: C, 57,77; H, 5,82; N, 4,49. Trouvé: C, 57,84; H, 5,82; N, 4,56.

b) Le sel de l'amino-ester **47** dissous dans l'eau est alcalinisé avec de la soude 2*N*. L'extraction par de l'éther éthylique donne, après séchage sur sulfate de sodium anhydre des extraits organiques et évaporation à sec, des cristaux dont les caractéristiques physiques et données spectrales sont identiques à celle de l'hydroxyamide **48** obtenu selon a).

**Oxo-6 phényl-4 dihydro-4,5 6*H*-cyclopenta[*b*]thiophène (50a)** (16).

On chauffe à 100°, pendant 4 heures, 300 g (1,4 mole) de phényl-3 (thiéényl-2)-1 propène-2 one-1 (15) dans 800 g d'acide polyphosphorique. Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel sur un mélange eau-glace et extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques séchés sur du sulfate de sodium anhydre, sont évaporés à sec et le résidu est distillé sous vide. L'huile obtenue ( $E_{b, 0.05} = 120^\circ$ ) est concrétisée dans l'hexane,  $F = 82^\circ$ , rendement = 27%; ir (bromure de potassium): 1690; rmn (deutériochloroforme): 3,10, 3,18 (2q, 2H,  $J = 18$ , CH-CH<sub>2</sub>); 4,5 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 7,20 (m, 5H aromatiques); 6,80, 7,79 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques).

Les composés **50b-f** ont été préparés de façon analogue et utilisés sans purification dans l'étape suivante.

**Oximino-6 phényl-4 dihydro-4,5 6*H*-cyclopenta[*b*]thiophène (51a)(E) et (52a)(Z).**

On ajoute, à température ambiante, 4 g (0,055 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 8 g (0,055 mole) d'acétate de sodium dans 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'eau. Le chlorure de sodium formé est filtré et le filtrat est ajouté à une solution de 10,7 g (0,05 mole) d'oxo-6 phényl-4 dihydro-4,5 6*H*-cyclopenta[*b*]thiophène (**50a**) dans 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On chauffe à reflux pendant 6 heures, évapore à sec et triture le résidu pâteux obtenu dans de l'eau. Les cristaux obtenus ( $F = 152^\circ$ , rendement = 96,5%) peuvent être utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

On peut aussi séparer les deux isomères par chromatographie liquide haute pression sur appareil WATERS-prep 500 (deux cartouches de silice; éluant: dichlorométhane-méthanol 9/1) en utilisant la technique de rasage des pics. On recueille successivement l'isomère **E-51a** avec un rendement de 6%,  $F = 166^\circ$ ; ir (bromure de potassium): 3180, 1650; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,20, 3,27 (2q, 2H,  $J = 18$ , CH-CH<sub>2</sub>); 4,46 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 7,20 (m, 5H aromatiques); 6,73, 7,56 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques) et l'isomère **Z-52a** avec un rendement de 16%,  $F = 200^\circ$ ; ir (bromure de potassium): 3240, 1660; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,17, 3,27 (2q, 2H,  $J = 18$ , CH-CH<sub>2</sub>); 4,49 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 7,20 (m, 5H aromatiques); 6,73, 7,69 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques). Les mélanges *E-Z* d'oximes **51b-f** ont été obtenus de la même manière à partir des cétones correspondantes. Ces mélanges ont été directement utilisés dans l'étape suivante.

**Phényl-4 dihydro-4,5 6*H*-thiéén[2,3-c]pyridinone-7 (53a) et phényl-4 dihydro-4,5 7*H*-thiéén[2,3-b]pyridinone-6 (54a).**

On chauffe à 120°, pendant 2 heures, 29 g (0,12 mole) d'un mélange *E,Z* d'oximino-6 phényl-4 dihydro-4,5 6*H*-cyclopenta[*b*]thiophène (**51a**) et (**52a**) dans 200 g d'acide polyphosphorique. Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel sur un mélange eau-glace et on extrait avec du dichlorométhane. Les extraits organiques sont lavés à l'eau, séchés sur du sulfate de sodium anhydre et évaporés à sec. L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de silice (éluant: toluène-acétate d'éthyle 9/1). On recueille successivement l'isomère **53a** avec un rendement de 16%,  $F = 149^\circ$  (benzène-cyclohexane); ir (bromure de potassium): 1660; rmn (deutériochloroforme): 3,66 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 4,20 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,56, 7,29 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,16 (s élargi, 5H aromatiques) et l'isomère **54a**, rendement: 10%,  $F = 149^\circ$  (benzène-cyclohexane); ir (bromure de potassium): 1660 rmn (deutériochloroforme): 3,00 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 4,90 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,77, 7,39 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,28 (m, 5H aromatiques).

Les composés **53b-f** et **54b-d,f** ont été obtenus de la même manière à partir des mélanges *E-Z* d'oximes correspondantes.

**(*m*-Tolyl)-4 dihydro-4,5 6*H*-thiéén[2,3-c]pyridinone-7 (53b).**

Ce composé présente les caractéristiques spectrales: ir (bromure de

potassium): 1655; rmn (deutériochloroforme): 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,63 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 4,12 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,60, 7,39 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,03 (m, 4H aromatiques).

**(*m*-Tolyl)-4 dihydro-4,5 7*H*-thiéén[2,3-b]pyridinone-6 (54b).**

Ce composé présente les caractéristiques spectrales: ir (bromure de potassium): 1655; rmn (deutériochloroforme): 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,17 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 4,82 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,83, 7,46 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,16 (m, 4H aromatiques).

**(*p*-Tolyl)-4 dihydro-4,5 6*H*-thiéén[2,3-c]pyridinone-7 (53c).**

Ce composé présente les caractéristiques spectrales: ir (bromure de potassium): 1655; rmn (deutériochloroforme): 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,60 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 4,12 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,57, 7,29 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 6,96 (s, élargi, 4H, aromatiques).

**(*p*-Tolyl)-4 dihydro-4,5 7*H*-thiéén[2,3-b]pyridinone-6 (54c).**

Ce composé présente les caractéristiques spectrales: ir (bromure de potassium): 1655; rmn (deutériochloroforme): 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,97 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 4,75 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,80 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,09 (s, élargi, 4H aromatiques).

**(*o*-Chlorophényl)-4 dihydro-4,5 6*H*-thiéén[2,3-c]pyridinone-7 (53d).**

Ce composé présente les caractéristiques spectrales: ir (bromure de potassium): 1660; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,43 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 4,55 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,60, 7,59 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,03 (m, 4H aromatiques).

**(*o*-Chlorophényl)-4 dihydro-4,5 7*H*-thiéén[2,3-b]pyridinone-6 (54d).**

Ce composé présente les caractéristiques spectrales: ir (bromure de potassium): 1660; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,10 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 5,11 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,86, 7,62 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,19 (m, 4H aromatiques).

**(*m*-Chlorophényl)-4 dihydro-4,5 6*H*-thiéén[2,3-c]pyridinone-7 (53d).**

Ce composé présente les caractéristiques spectrales: ir (bromure de potassium): 1660; rmn (deutériochloroforme): 3,63 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 4,16 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,60, 7,36 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,06 (m, 4H aromatiques).

**(*p*-Chlorophényl)-4 dihydro-4,5 6*H*-thiéén[2,3-c]pyridinone-7 (53f).**

Ce composé présente les caractéristiques spectrales: ir (bromure de potassium): 1665; rmn (deutériochloroforme): 3,59 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 4,16 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,60, 7,39 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,03 (m, 4H aromatiques).

**(*p*-Chlorophényl)-4 dihydro-4,5 7*H*-thiéén[2,3-b]pyridinone-6 (54f).**

Ce composé présente les caractéristiques spectrales: ir (bromure de potassium): 1660; rmn (deutériochloroforme): 2,97 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>); 4,78 (q, 1H, CH-CH<sub>2</sub>); 6,77, 7,39 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,13 (m, 4H aromatiques).

**Acétyl-6 phényl-4 dihydro-4,5 6*H*-thiéén[2,3-c]pyridinone-7 (55).**

Un mélange refroidi à 0° et vigoureusement agité de 10 g (0,046 mole) de phényl-4 tétrahydro-4,5,6,7 thiéén[2,3-c]pyridine (**14**) et de 6,34 g (0,046 mole) de carbonate de potassium dans 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme et 20 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 3,64 g (0,046 mole) de chlorure d'acétyle dans 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Après retour à température ambiante, l'agitation est maintenue pendant 2 heures. La phase chloroformique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous vide. On obtient l'acétyl-6 phényl-4 tétrahydro-4,5,6,7 thiéén[2,3-c]pyridine, sous forme d'une gomme orange, rendement, 96%; ir (bromure de potassium): 1630.

A une solution agitée et chauffée à 40°, de 10 g (0,055 mole) du dérivé précédent dans 400 cm<sup>3</sup> d'acétone, on ajoute par portions 34,7 g (0,22 mole) de permanganate de potassium finement pulvérisé. La réaction provoque le reflux du solvant. Après addition, on maintient à 40° pendant 30 minutes, refroidit et filtre sur un lit de silice. L'évaporation à sec

du filtrat laisse un solide qui est recristallisé dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle, rendement, 20%,  $F = 132^\circ$ ; ir (bromure de potassium): 1665, 1705; rmn (deutériochloroforme): 2,60 (s, 3H,  $CH_3$ ); 4,50 (m, 3H,  $CH_2CH$ ); 6,65, 7,55 (2d,  $J = 5$ , 2H thiophéniques); 7,25 (m, 5H aromatiques).

Phénol-4 dihydro-4,5 6H-thiéno[2,3-c]pyridinone-7 (53a).

On agite à température ambiante pendant 20 heures un mélange initialement hétérogène de 2,1 g (7,7 mmoles) d'acétyl-6 phénol-4 dihydro-4,5 6H-thiéno[2,3-c]pyridinone-7 (55), 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et 12 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N. On concentre sous vide la solution obtenue, neutralise le résidu par addition d'hydroxyde de sodium et extrait au chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium et évaporés à sec. Le résidu est recristallisé dans un mélange éther diisopropylique-propanol-2. Le produit obtenu (rendement: 68%) est identique à celui provenant de la transposition de Beckmann.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J. P. Maffrand et F. Eloy, *Eur. J. Med. Chem.*, **5**, 483 (1974).
- (2) M. Podesta, D. Aubert et J. C. Ferrand, *ibid.*, **5**, 487 (1974).
- J. J. Thebault, C. E. Blatrix, J. F. Blanchard et E. A. Panak, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **18**, 485 (1975).
- (3) J. P. Maffrand et F. Eloy, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 1347 (1976); J. P. Maffrand et D. Frehel, *Bull. Soc. Chim. France*, II-48 (1978); J. P. Maffrand et R. Boigegrain, *Heterocycles*, **12**, 1479 (1979).
- (4) Une partie de ce travail a fait l'objet d'un *brevet français* No. 76 21 440 (13 Juillet 1976); et d'une communication par affiche à une réunion du Groupe de Chimie Hétérocyclique à Lille (Septembre 1977). La

firme pharmaceutique Boehringer-Sohn a revendiqué des composés identiques ou voisins dans le *brevet allemand* 2,746,443 (15 Octobre 1977).

- (5) I. Hoffmann, G. Ehrhart et K. Schmitt, *Arzneim.-Forsch.*, **1045 A** (1971).
- (6) D. L. Trepanier et S. Sunder, *J. Med. Chem.*, **16**, 342 (1973).
- (7) A. Rheiner Jr., *Brevet allemand* 2,062,001, *Chem. Abstr.*, **75**, 129683c (1971).
- (8) M. A. Schwartz et S. W. Scott, *J. Org. Chem.*, **36**, 1827 (1971).
- (9) T. J. Schwan, G. S. Lougheed et S. E. Burrous, *J. Heterocyclic Chem.*, **11**, 807 (1974).
- (10) T. J. Schwan et G. S. Lougheed, *ibid.*, **12**, 441 (1975).
- (11) J. A. Frump, *Chem. Rev.*, **71**, 483 (1971).
- (12) N. Ardabilchi, A. O. Fitton, J. R. Frost et F. Oppong-Boachie, *Tetrahedron Letters*, 4107 (1977).
- (13) W. M. Whaley et T. Govindachari, in "Organic Reactions", Vol VI John Wiley and Sons Inc., New York, N.Y., 1951, p. 76.
- (14) L. H. Welsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3500 (1949).
- (15) C. Weygand et F. Strobel, *Ber.*, **68**, 1839 (1935).
- (16) O. Meth-Cohn et S. Gronowitz, *Acta. Chem. Scand.*, **20**, 1577 (1966).
- (17) Nous remercions pour leur collaboration technique, A. Cabrol, M. Miguel, M. Roc. M. Santoul.

#### English Summary

4-Arylthieno[2,3-c]pyridines and 7-arylthieno[3,2-c]pyridines have been prepared by heating in polyphosphoric acid 2-(2-thenylamino)-1-arylethanols or propanols and 2-(3-thenylamino)-1-arylethanols or propanols, respectively. Under the Beckmann rearrangement conditions, oximes of 4-aryl-4,5-dihydro-6H-cyclopenta[b]thiophen-6-one lead to 4-aryl-4,5-dihydro-6H-thieno[2,3-c]pyridin-7-one.