

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESE DE DERIVES DU THIOPHENE SUBSTITUES EN POSITION 2 ET 5

Bernard Garrigues^a

^a U.A. au C.N.R.S. n° 454, Laboratoire de Synthèse, Structure et Réactivité de Molécules Phosphorées, Toulouse, Cédex, France

To cite this Article Garrigues, Bernard(1990) 'SYNTHESE DE DERIVES DU THIOPHENE SUBSTITUES EN POSITION 2 ET 5', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 53: 1, 75 — 79

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509008038014

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509008038014>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE DE DERIVES DU THIOPHENE SUBSTITUES EN POSITION 2 ET 5

BERNARD GARRIGUES

*U.A. au C.N.R.S. n° 454, Laboratoire de Synthèse, Structure et Réactivité de
Molécules Phosphorées, 118 Route de Narbonne, 31062 Toulouse Cédex (France)*

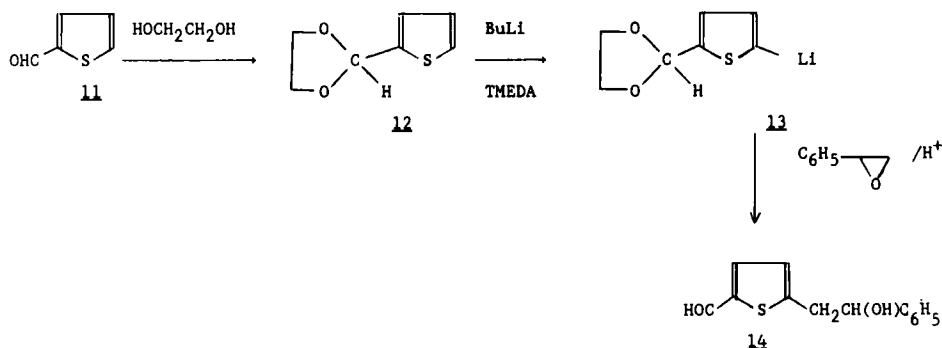
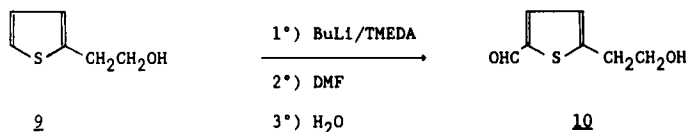
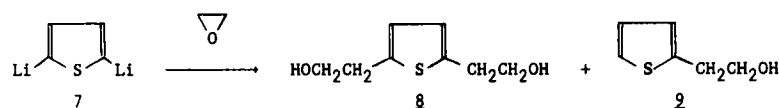
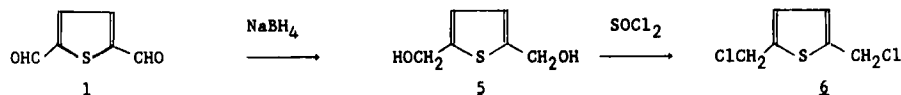
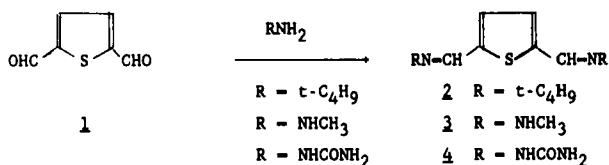
(Received November 11, 1989; in final form November 28, 1989)

Six new potentially active drugs derivatives of 2,5-disubstituted thiophene are synthesized by a multistep procedure based on the reactivity of α sulfur carbanions: compounds **2**, **3**, **4** and **8** are symmetrical, substituted by identical functional groups, and compounds **10**, **14** are non symmetrical.

Key words: Fonctionalized thiophene; α sulfur carbanions; potentially active drugs.

Depuis la découverte du thiophène en 1882 par V. Meyer la chimie de ces dérivés a pris une grande extension. Les dérivés disubstitués en position 2 et 5 du noyau thiophénique sont plus particulièrement intéressants car présentant un certain nombre de propriétés pharmacologiques importantes. Ainsi, le carboxy-2 méthyl-5 thiophène est utilisé dans le traitement des dépressions et de la maladie de Parkinson.¹ Des animaux, auxquels on a transplanté le Yoshida Sarcoma, traités seulement dix jours avec le thiophène (diméthylényl-thiourenium)-2,5 dichlorure survivent plus de six mois sans trace de tumeur maligne.² L'acide méthyl-5 thienylglyoxylique-2 a une activité antiinflammatoire et analgésique.³ Enfin les amino-2 nitrilo-5 thiophènes sont des antagonistes de l'histamine H₂.⁴ Ces dérivés disubstitués en α du soufre présentent aussi des propriétés phytosanitaires importantes, un certain nombre d'entre eux sont des insecticides comme le propargyl-5 hydroxyméthyl-2 thiophène⁵ ou le formyl-2 (butenyl-2)-5 (E) thiophène.⁶ Nous décrivons dans ce travail la synthèse de nouveaux dérivés thiophéniques disubstitués en position 2 et 5 (Fig.) dans le but d'en étudier les propriétés pharmacologiques et phytosanitaires et de disposer de ligands permettant d'accéder à de nouveaux macrocycles.

Seuls les macrocycles^{7,8} contenant deux fonctions imines en position 2 et 5 du thiophène sont connus; ces dérivés sont obtenus par action de diamines avec le di-formyl-2,5 thiophène (**1**). A partir de ce dérivé **1** préparé d'après la littérature⁹ nous avons pu en faisant réagir la tertibutylamine, la méthylhydrazine et la semicarbazide accéder à trois nouveaux dérivés: respectivement les composés **2**, **3** et **4** (Fig.) La présence d'une bande imine en IR à 1625 cm⁻¹ pour **2**, 1638 cm⁻¹ pour **3** et 1646 cm⁻¹ pour **4** permet d'écarter la présence du trimère. Le borohydrure de sodium nous a permis de réduire avec un rendement quantitatif le dialdéhyde **1** en diol **5**; à ce jour ce produit est uniquement préparé par une seule méthode datant de 1948, en trois étapes à partir du thiophène.¹⁰ Ce diol **5** ainsi préparé conduit en présence d'un excès de SOCl₂ au di-(chlorométhyl)-2,5 thiophène **6** déjà préparé par une autre méthode.¹⁰ Le di-(lithio)-2,5 thiophène



(7), préparé par addition de butyllithium à température ordinaire à un mélange de N,N,N',N',- tetraméthylethylène diamine (TMEDA) et de thiophène⁹ réagit avec l'oxyde d'éthylène. Le diol recherché (composé 8) est obtenu avec un faible rendement (5%) tandis que le produit majoritaire (95%) correspond au (thiényl-2)-2 éthanol (9).¹¹ Nous avons réalisé la synthèse de deux nouveaux dérivés thiophéniques 10 et 14 disubstitués en α du soufre et non symétrique. Ces nouveaux synthons peuvent conduire, entre autre à de nouveaux macrocycles. L'alcool 9 est traité par un mélange butyllithium, TMEDA. Le lithien formé réagit avec le diméthylformamide puis, après hydrolyse, conduit à l'entité nouvelle, le formyl-2(hydroxyéthyl)-5 thiophène (10).

Enfin, nous avons réalisé la préparation d'un autre composé, non symétrique, à partir du formyl-2 thiophène **11**. Dans une première étape, la fonction aldéhyde est protégée par action du glycol en présence d'acide paratoluènesulfonique (composé **12**).¹² Dans une deuxième étape, le butyllithium en présence de TMEDA à -78°C conduit au dérivé non isolé **13**. Enfin, en faisant réagir l'oxyde de styrène à -78°C la réaction conduit au nouveau dérivé **14**: le (formyl-5 thienyl-2)-2 phényl-1 éthanol. Le lithien **13** attaque sélectivement le carbone le moins encombré de l'oxyde d'éthylène pour obtenir la formation d'un seul isomère.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Madame Annie Colomer pour l'enregistrement des spectres I.R.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités. Chromatographies préparatives sur colonne: gel de silice Merck (7734) et analytiques: plaques de silice Merck (5549). Spectres IR: spectromètre Perkin-Elmer TF 1640. Spectres de RMN ^1H : Bruker AC 80; déplacement chimique en ppm par rapport au TMS; constantes de couplage J en Hz. Les analyses élémentaires (C, H, N), effectuées par le service de microanalyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse, ont donné des résultats conformes aux normes habituelles ($\pm 0,3\%$).

di-(terbutyliminométhyl)-2,5 thiophène: 2. On mélange à la température ordinaire 1,40 g (0,01 mol) de **1**⁹ et 2,92 g (0,04 mol) de tertibutylamine dans 30 ml d'acétonitrile. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 48 heures puis évaporé à sec. Après recristallisation dans le pentane on obtient un solide ($F = 88^{\circ}\text{C}$, $\text{Rdt} = 56\%$). IR (KBr): 1625 ($\text{C}=\text{N}$). RMN ^1H (CDCl_3): 1,23 (s, CH_3); 7,18 (s, HC); 8,25 (s, $\text{HC}=\text{N}$). $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$ (MM = 250,40)
Calc. C 67,14 H 8,85 N 11,19
Tr. 67,09 8,88 11,07

di-(méthylhydrazonométhyl)-2,5 thiophène: 3. A une solution de 1,40 g (0,01 mol) de **1** dans 40 ml d'acétronitrile on ajoute à température ordinaire goutte à goutte 1,84 g (0,04 mol) de méthylhydrazine. Le milieu abandonné 24 heures sous agitation est ensuite évaporé à sec. Le produit est recristallisé à froid dans un mélange isopropanol, chloroforme ($F = 94^{\circ}\text{C}$, $\text{Rdt} = 95\%$). Des tentatives de recristallisation à chaud dans l'isopropanol ont mis en évidence une décomposition du produit. IR (KBr): 3311 (NH), 1638 ($\text{C}=\text{N}$). RMN ^1H (CDCl_3): 2,90 (s, CH_3); 5,06 (s, NH), 6,83 (s, HC); 7,55 (s, $\text{HC}=\text{N}$). $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ (MM = 196,27)
Calc. C 48,95 H 6,16 N 28,54
Tr. 49,05 6,15 28,71

di-(semicarbazonométhyl)-2,5 thiophène: 4. A une solution de 1,40 g (0,01 mol) de **1** dans 30 ml de méthanol on ajoute 2,45 g (0,022 mol) de chlorhydrate de semicarbazide et 1,80 g (0,022 mol) d'acétate de sodium en solution dans 50 ml d'eau. Au bout de quelques secondes, un précipité jaune apparaît. La réaction est laissée sous agitation 24 heures à température ordinaire. Le précipité est ensuite filtré séché sous vide. Il correspond au produit microanalytiquement pur ($F > 280^{\circ}\text{C}$, $\text{Rdt} = 93\%$). IR (KBr): 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1646 ($\text{C}=\text{N}$). RMN ^1H (DMSO): 6,22 (s, NH_2), 7,20 (s, HC); 8,01 (s, $\text{HC}=\text{N}$). $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2$ (MM = 254,27)
Calc. C 37,78 H 3,96 N 33,05
Tr. 37,25 3,82 33,17

di-(hydroxyméthyl)-2,5 thiophène: 5. On mélange à température ambiante 1,40 g (0,01 mol) de **1** dans 20 ml de THF et 0,77 g (0,022 mol) de borohydrure de sodium dans 20 ml d'eau. Le milieu réactionnel est laissé 24 heures sous agitation. La phase aqueuse est décantée, saturée en chlorure de sodium et extraite 3 fois (20 ml) à l'éther isopropylique.

Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur du sulfate de magnésium et, après évaporation à sec on obtient une huile incolore (Rdt = 91%). IR: 3380(OH). RMN ¹H (DMSO): 4,54 (d, *J* = 5,5, CH₂); 5,29 (t, *J* = 5,5, OH); 6,74 (s, HC). C₆H₈O₂S (MM = 144,18)

Calc. C 49,97 H 5,59
Tr. 50,16 5,71

di-(chlorométhyl)-2,5 thiophène: **6**. A 1,44 g (0,01 mol) du diol **5** dans 20 ml de CH₂Cl₂ anhydre, sous atmosphère d'argon, on ajoute 3,57 g (0,03 mol) de SOCl₂. On laisse une nuit sous agitation puis, on évapore à sec, on obtient une huile analytiquement pur sans autre purification (Rdt = quantitatif). RMN ¹H (CDCl₃): 4,72 (s, CH₂); 6,90 (s, HC). C₆H₆Cl₂S (MM = 181,07)

Calc. C 39,79 H 3,33
Tr. 39,52 3,17

di-(hydroxyéthyl)-2,5 thiophène: **8**. A 0,01 mol de di-(lithio)-2,5 thiophène (**7**), préparé d'après,⁹ dans 30 ml d'hexane anhydre, sous atmosphère d'argon on ajoute à -10°C goutte à goutte 1,05 g (0,024 mol) d'oxyde d'éthylène. La température est maintenue à -10°C pendant 2 heures puis on laisse revenir à température ordinaire pendant 24 heures. Après refroidissement à -10°C, on ajoute 20 ml d'eau puis on laisse agiter une nuit à température ambiante. La phase aqueuse est décantée, saturée en chlorure de sodium puis lavée avec 3 × 20 ml de dichlorométhane. Les extraits organiques après séchage sur du sulfate de sodium sont évaporés à sec. Le produit est purifié par chromatographie sur silice (éluant, acétate d'éthyle); on obtient 95% de (thienyl-2)-2 éthanol (**9**) (rf = 0, 75) et 5% d'une huile, le di-(hydroxyéthyl)-2, 5 thiophène (**8**) rf = 0, 70). IR (nujol): 3350 (OH). RMN ¹H (CDCl₃): 1,9 (s, OH); 2,8 (t, *J* = 7, CH₂); 3,5 (t, *J* = 7, CH₂O); 6,65 (s, HC). C₈H₁₂O₂S (MM = 172,24)

Calc. C 55,78 H 7,02
Tr. 56,01 7,18

formyl-2 (hydroxyéthyl)-5 thiophène: **10**. A 1,28 g (0,01 mol) de l'alcool **9** dans 50 ml de THF anhydre, à -78°C, sous atmosphère d'argon on ajoute 2,32 g (0,02 mol) de TMEDA puis goutte à goutte 6,2 ml d'une solution 1,6 N de butyllithium (0,02 mol). La température est maintenue 2 heures à -78°C puis on ajoute 7,12 g (0,08 mol) de DMF. On Laisse revenir à température ambiante pendant 10 heures. On ajoute 50 ml d'eau. La phase organique est décantée et on extrait la phase aqueuse, avec 3 × 50 ml d'acétate d'éthyle. L'ensemble des extraits est séché sur du sulfate de magnésium et évaporé à sec. Le produit liquide est isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant: acétate d'éthyle-cyclohexane, 1-1, rf = 0, 30), Rdt = 74%. IR (KBr): 1663 (C=O), 3386 (OH). RMN ¹H (CDCl₃): 1,83 (s, OH); 3,10 (t, *J* = 7,7, CH₂); 3,90 (t, *J* = 7,7, CH₂O); 6,98 (d, *J* = 4,7, HC); 7,62 (d, *J* = 4,7, HC); 9,80 (s, HCO). C₇H₈O₂S (MM = 157,21)

Calc. C 53,47 H 5,76
Tr. 53,31 5,89

(formyl-5 thiényl-2)-2 phényl-1 éthanol: **14**. Dans 50 ml de THF anhydre, sous atmosphère d'argon, refroidi à -78°C on introduit 4,25 g (0,027 mol) de (thienyl-2)-2 dioxolane-1,3 (**12**)¹² et 3,14 g (0,056 mol) de TMEDA. On ajoute goutte à goutte 17 ml d'une solution 1,6 N de butyllithium dans l'hexane. On maintient la température à -78°C pendant 2 heures puis on ajoute 3,26 g (0,027 mol) d'oxyde de styrène. Au bout de 24 heures, 30 ml d'une solution de H₂SO₄ 2N sont ajoutés, la phase aqueuse est décantée, lavée au dichlorométhane (2 × 50 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur du sulfate de sodium, évaporées à sec. Le produit pur est obtenu sous forme d'huile après chromatographie sur silice (éluant: dichloro-1-2 éthane, rf = 0,16, Rdt = 72%). IR(nujol): 3414 (OH) 1658 (C=O). RMN ¹H (CDCl₃): 2,41 (s, OH); 3,25 (d, *J* = 6,4, CH₂); 4,88 (t, *J* = 6,4, HCOH); 6,84 (d, *J* = 4, HC); 7,27 (s, C₆H₅); 7,52 (d, *J* = 4, HC); 9,70 (s, HCO). C₁₃H₁₂O₂S (MM = 232,19)

Calc. C 67,21 H 5,20
Tr. 67,00 5,21

BIBLIOGRAPHIE

1. R. Imhof et E. Kyburz, Faming Zhuanli, Shenqing Gongkai Shuomingshu CN 85107182 A, 8-04 1987 Appl. 85107182, 27 Sept. 1985.
2. A. Kumar et B. D. Tilak, *Indian J. Chem.*, **B**, 1987, **26B**, 599.
3. F. Clemence, O. Le Martret, R. Fournex, G. Plassard et M. Dagnaux, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1974, **9**, 390.
4. I. Yanagisawa, Y. Hirata et Y. Ishii, *J. Med. Chem.* 1984, **27**, 849.

5. Y. Okumo, M. Hirano, I. Ohmo, H. Takeda, O. Magara, N. Itaya, T. Nishioka, N. Ohno et T. Matsuo, Ger. Offen. DE 2436462, 6 Mars, 1975.
6. K. Sota, A. Hayashi, K. Noda et M. Aida, *Bochu-Kagaku* 1973, **38**, 106.
7. N. A. Bailey, M. M. Eddy, D. E. Fenton, S. Moss et A. Mukhopadhyay, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1984, 2281.
8. K. F. Dancey, D. E. Fenton et S. Moss, *Synth. Commun.* 1986, **16**, 795.
9. B. L. Feringa, R. Hulst, R. Rikers, L. Brandsma, *Synthesis* 1988, 316.
10. J. H. Griffing et L. F. Salisbury, *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**, 3416.
11. X. Schick et X. Hartough, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1646.
12. A. J. Carpenter et D. J. Chadwick, *Tetrahedron* 1985, **41**, 3803.