

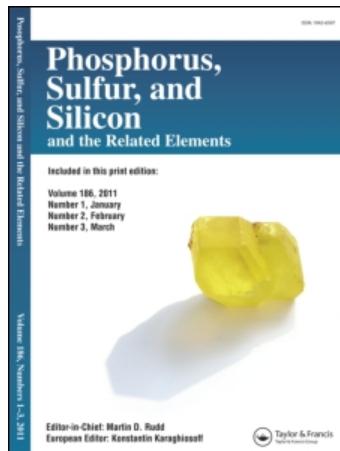
This article was downloaded by:

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 NOUVEAUX DERIVES 3-AMINO THIENO ET SELENOLO[2,3-b]PYRIDINIQUES

M. Aadil<sup>a</sup>; G. Kirsch<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie Organique, Université de Metz, Metz Cedex, France

**To cite this Article** Aadil, M. and Kirsch, G.(1993) 'SYNTHESE DE NOUVEAUX DERIVES 3-AMINO THIENO ET SELENOLO[2,3-b]PYRIDINIQUES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 82: 1, 91 — 97

**To link to this Article: DOI:** 10.1080/10426509308047412

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/10426509308047412>

### 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 NOUVEAUX DERIVES 3-AMINO THIENO ET SELENOLO[2,3-b]PYRIDINIQUES

M. AADIL et G. KIRSCH

*Laboratoire de Chimie Organique, Université de Metz, Ile du Saulcy,  
57045 - Metz Cedex, France*

(Received May 16, 1993; in final form June 7, 1993)

Cyclisation of alkylidene malonitriles by the Vilsmeier-Haack reagent gives 2-chloro 3-cyano pyridines. These compounds are used as starting material for the synthesis of thieno[2,3-b] and selenolo[2,3-b]pyridines.

**Key words:** Alkylidènemalonitriles; Vilsmeier-Haack; 2-chloro 3-cyano pyridines; thieno[2,3-b]pyridines; sélénolo[2,3-b]pyridines.

La synthèse des 3 amino thieno et sélénolo[2,3-b]pyridines substituées a été réalisée en utilisant la méthode générale de synthèse d'hétérocycles à noyau thiophéniques et sélénophéniques développée depuis quelques années dans notre Laboratoire<sup>1,2,3</sup> et présentant l'avantage de pouvoir accéder aisément à de nombreux systèmes thiophéniques et sélénophéniques différemment substitués et fonctionnalisés.

Ces synthèses se font aux dépens d'alkylidènemalonitriles facilement accessibles par la réaction de Knoevenagel.<sup>4,5</sup>

La condensation de Knoevenagel a été réalisée en présence d'acide acétique et d'acétate d'ammonium dans le benzène en utilisant la distillation azéotropique jusqu'à cessation de l'entrainement d'eau. Cette réaction a été appliquée à des cétones cycliques, hétérocycliques et aliphatiques pour aboutir aux alkylidène-malonitriles possédant un méthylène actif en  $\alpha$  du groupement insaturé indispensable pour la formation du système pyridinique lors de la cyclisation.

Le traitement d'alkylidènemalonitriles par le réactif de Vilsmeier-Haack conduit à la formation de 2-chloro 3-cyanopyridines substituées.<sup>6</sup> (Schéma I).

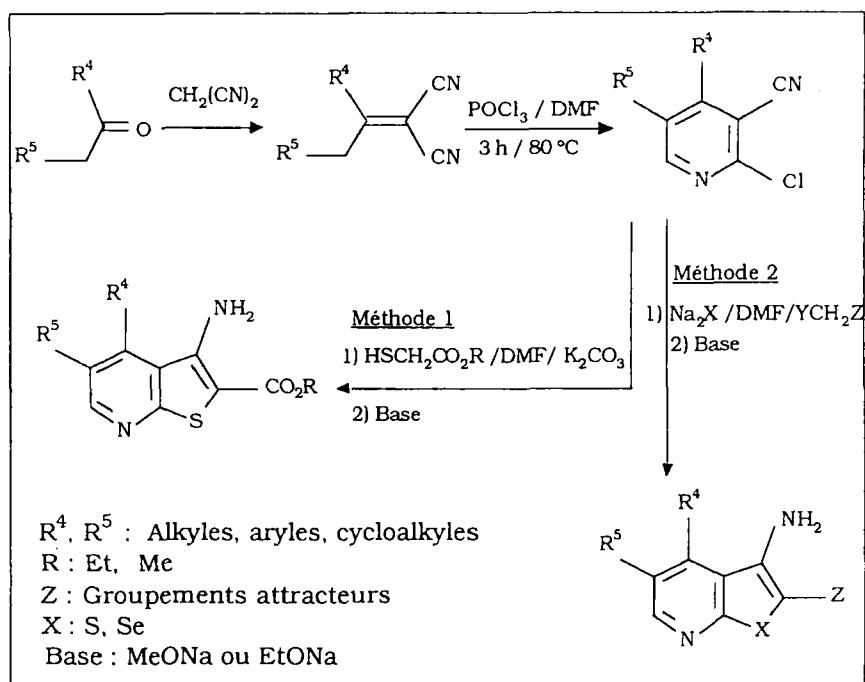
La cyclisation se fait régiosélectivement vers le méthylène le plus actif. Il est à noter que cette cyclisation ne se fait pas sur un groupement méthyle (cas de l'acétophénone  $R^4 = \text{Ph}$ ,  $R^5 = \text{H}$ ).

Notre choix s'est ainsi limité aux cétones possédant au moins un groupement méthylène en  $\alpha$  ( $R^4 \neq \text{Me}$ ;  $R^4$ ,  $R^5$  = alkyles, aryles, cycloalkyles). Les 2-chloro 3-cyanopyridines ainsi obtenues nous ont servi d'intermédiaires pour la synthèse de nouveaux 3-amino thieno ou sélénolo[2,3-b]pyridines.

Les condensations sont réalisées de 2 méthodes suivant l'hétéroatome X (S ou Se) que l'on veut introduire. En effet les thioglycolates d'alkyles sont accessibles facilement alors que les sélénoglycolates sont instables.

La méthode 1 consiste à condenser les 2-chloro 3-cyanopyridines avec le thioglycolate d'alkyle.

Dans ce cas, il est possible d'isoler le produit de la condensation avec les thioglycolates d'alkyles et d'effectuer la cyclisation dans un second temps. Les étapes



Composé	$R^4, R^5$	X	Z	Composé	$R^4, R^5$	X	Z
1a	$(CH_2)_4$	S	$CO_2Me$	3a		S	$CO_2Me$
1b	$(CH_2)_4$	S	$CO_2Et$	3b		Se	$CO_2Et$
1c	$(CH_2)_4$	Se	$CO_2Et$	3c		S	$CO_2Et$
1d	$(CH_2)_4$	S	CN	4a		S	$CO_2Me$
1e	$(CH_2)_4$	S	COMe	4b		S	$CO_2Et$
1f	$(CH_2)_4$	S	COPh	4c	R = H	S	$CO_2Et$
1g	$(CH_2)_4$	S	PhNO <sub>2</sub>	4d	R	Se	COPh
1h	$(CH_2)_4$	S	CONH <sub>2</sub>	4e		Se	$CO_2Me$
2a	$(CH_2)_5$	S	$CO_2Me$	4f	R = Me	S	$CO_2Et$
2b	$(CH_2)_5$	S	$CO_2Et$	5a		S	$CO_2Me$
2c	$(CH_2)_5$	Se	$CO_2Et$	5b		S	$CO_2Et$
				5c		Se	$CO_2Et$
				6a	$R^4 = Ph, R^5 = Me$	S	$CO_2Me$
				6b	$R^4 = Ph, R^5 = Me$	S	$CO_2Et$
				6c	$R^4 = Ph, R^5 = Me$	Se	$CO_2Et$

SCHÉMA I

de condensation et de cyclisation peuvent également être réalisées successivement. Dans les deux cas, les rendements obtenus en dérivés thiophéniques sont sensiblement les mêmes.

Cette méthode de condensation des composés 2-chloro 3-cyanopyridiniques avec les esters thioglycoliques ne peut être étendue en série sélénierée par suite de difficultés d'obtention des sélénoglycolates d'alkyles.

D'autre part, elle ne permet d'introduire en position-2 que des groupements carboxy ou cabéthoxy avec un rendement variant 53–80%, les autres thioglycolates ( $\text{HSCH}_2\text{Z}$ ) avec des groupements attracteurs n'étant pas d'accès facile.

La méthode 2 est une méthode générale permettant d'introduire des hétéroatomes différents  $\text{X} = \text{S}$  ou  $\text{Se}$ , ainsi que des fonctions différentes des esters en  $\alpha$  de l'hétérocycle. Cette condensation utilise l'action du sel de sodium de l'hétéroatome à introduire dans un solvant approprié sur les chloro-cyano-pyridines. Le sel mixte de l'organo-chalcogénate obtenu est ensuite condensé avec un halogène possédant un méthylène activé (porteur d'un groupement fonctionnel attracteur). Finalement, la cyclisation est effectuée par une base (KOH aqueux, alcoolates de sodium) pour conduire aux thieno ou sélénolo[2,3-b]pyridines.

Cette méthode de synthèse permet l'accès aux thieno[2,3-b]pyridines et sélénolo[2,3-b]pyridines diversément fonctionnalisées en position-2 par un groupement électroattracteur. Les rendements varient de 24–52%.

TABLEAU I Caractéristiques des produits préparés

Composé	PF°C	Rdt	Formule brute	Analyse élémentaire		
			Masse moléculaire	C %	H %	N %
1a	226	58	C13H14N2O2S 262	59,54 59,14	05,34 05,11	10,68 10,52
1b	114	80	C14H16N2O2S 276	60,86 60,59	05,79 04,90	10,14 10,30
1c	178	36	C14H16N2O2Se 323	52,01 52,24	04,95 05,03	08,66 09,49
1d	210	39	C12H11N3S 229	62,88 62,69	04,80 04,90	18,34 17,90
1e	116	43	C13H14N2OS 246	63,41 63,35	05,69 05,53	11,38 11,25
1f	170	33	C18H16N2OS 308	70,12 70,08	05,19 04,95	09,09 08,92
1g	214	35	C17H15N3O2S 325	62,76 62,85	04,61 04,42	12,92 12,52
1h	> 260	45	C12H13N3OS 247	58,29 58,05	05,26 05,55	17,00 17,32
2a	163	41	C14H16N2O2S 276	60,87 61,10	05,79 06,04	10,14 09,84
2b	218	76	C15H18N2O2S 290	62,06 61,85	06,20 05,96	09,65 09,31
2c	209	35	C15H18N2O2Se 337	53,41 53,09	05,34 05,02	08,30 08,55
3a	157	34	C16H12N2O2S 296	64,86 64,45	04,05 04,00	09,45 09,24
3b	184	55	C17H14N2O2S 310	65,80 65,85	04,51 04,46	09,03 09,31
3c	108	24	C17H14N2O2Se 357	57,14 57,09	03,92 03,97	07,84 07,75

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion instantanés sont déterminés par projection sur banc chauffant Kofler. Les températures de fusion d'ébullition ne sont pas corrigées. Les analyses élémentaires ont été effectuées sur l'appareil CHN de CARLO-ERBA. Les spectres RMN <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur un spectromètre JEOL JNM-PMX fonctionnant à 60 MHz. Les solvants utilisés sont le tétrachlorure de carbone et chloroforme deutéré, le tétraméthylesilane étant utilisé comme référence interne. Dans le cas de produits peu solubles, on ajoute au solvant quelques gouttes de diméthylsulfoxyde deutéré. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

*Préparation des alkylidènemalonitriles*

A 0,1 mole de cétone et 0,1 mole de malonitrile dans 25 ml de benzène, on ajoute 1,5 g d'acétate d'ammonium et 2 ml d'acide acétique et on porte à reflux pendant 24 heures en distillant l'eau formée (Dean Stark). Après refroidissement, on verse le mélange dans de l'eau, on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée et après évaporation du solvant le produit est purifié par distillation ou recristallisation.

*Synthèse de 3-amino thiéno[2,3-*b*]pyridines: Condensation de 2-chloro 3-cyano pyridine avec le thioglycolate de méthyle*

On mélange 0,01 mole de 2-chloro 3-cyano pyridine, 0,02 mole de thioglycolate de méthyle (ou d'éthyle), 0,015 mole de carbonate de potassium dans 200 ml de diméthylformamide. On laisse agiter 24 heures à température ambiante. On verse ce mélange dans de l'eau glacée. Le produit précipité est filtré et séché. Le produit brut obtenu est ensuite cyclisé en l'additionnant à 0,01 mole de MeONa dans 50 ml

TABLEAU II Caractéristiques des produits préparés

Composé	PF°C	Rdt	Formule Brute Masse molécul.	Analyse élémentaire
4a	> 260	58	C17H14N2O2S 310	65,80 04,51 09,03 65,79 04,54 09,10
4b	156	58	C18H16N2O2S 324	66,66 04,93 08,64 66,62 04,96 08,61
4c	138	43	C18H16N2O2S 371	58,22 04,31 07,54 58,19 04,27 07,55
4d	215	51	C22H16N2OSe 403	65,50 03,97 06,94 65,55 03,92 06,89
4e	146	35	C18H16N2O2S 324	66,66 04,93 08,64 66,60 04,89 08,67
4f	198	43	C19H18N2O2S 338	67,45 05,32 08,28 67,86 05,25 08,35
5a	> 260	25	C16H12N2O3S 318	61,53 03,84 08,97 61,54 03,80 08,90
5b	184	55	C17H14N2O3S 326	62,57 04,29 08,58 62,60 04,59 08,67
5c	138	24	C17H14N2O3Se 373	54,69 03,73 07,50 54,76 03,69 07,65
6a	222	46	C16H14N2O2S 298	64,42 04,69 09,39 64,25 04,57 09,24
6b	179	53	C17H16N2O2S 312	65,38 05,13 08,97 65,13 05,25 08,89
6c	124	40	C17H16N2O2Se 359	56,82 04,45 07,79 56,57 04,25 07,67

TABLEAU III Spectres RMN 1H des produits préparés

Compose	Compose
1a 1.8 (m, 4 H, 2 CH2) 2.8 - 3.5 (m, 4 H, 2 CH2) 4 (s, 3 H, CH3) 6.4 (s, 2 H, NH2) 8.2 (s, 1Har)	2a 1.4-2.2 (m, 6 H, 3 CH2) 2.7 - 3.6 (m, 4H, 2CH2) 3.8 (s, 3 H, CH3) 6.0 (s, 2 H, NH2) 8.2 (s, 1Har)
1b 1.4 (t, 3 H, CH3) 1.7 - 2 (m, 4 H, 2 CH2) 2.8-3.5 (m,4 H, 2 CH2) 4.4 (q, 2 H, CH2) 6 (s, 2 H, NH2) 8.2 (s, 1Har)	2b 1.4 (t, 3 H, CH3) 1.6 - 2.1 (m, 6 H, 3 CH2) 2.8-3.4 (m,4 H, 2 CH2) 4.4 (q, 2 H, CH2) 6 (s, 2 H, NH2) 8.3 (s, 1Har)
1c 1.5 (t, 3 H, CH3) 1.8 (m, 4 H, 2 CH2) 2.8-3.5 (m,4 H, 2 CH2) 4.5 (q, 2 H, CH2) 6.5 (s, 2 H, NH2) 8.2 (s, 1Har)	2c 1.4 (t, 3 H, CH3) 1.6-2.1 (m, 6 H, 3 CH2) 2.7-3.5 (m,4 H, 2 CH2) 4.4 (q, 2 H, CH2) 6.2 (s, 2 H, NH2) 8.3 (s, 1Har)
1d 1.4 -3.3 (m, 8 H, 4 CH2) 4.9 (s, 2 H, NH2) 8.2 (s,1Har)	3a 3.3 (s, 3 H, CH3) 3.8 (s, 2 H, C H2) 6.3(s,2H, NH2) 7,2-7,7(m, 4Har)
1e 1.6-2.2 (m, 4 H, 2 CH2) 2.3 (m, 3 H, CH3) 2.6-3.3 (m,4 H, 2 CH2) 6.5 (s,2 H, NH2) 8.2 (s, 1Har)	3b 8.4(s, 1Har) 1.4 (t,3 H, CH3) 3.3 (s,2 H, CH2) 4.4(q, 2H, CH2) 6.2(s, 2H, NH2)
1f 1.6-2.3 (m, 4 H, 2 CH2) 2.6 - 3.3 (m, 4 H, 2 CH2) 6.5 (s,2 H, NH2) 7.1-7.9 (m, 5 Har) 8.2 (s, 1Har)	3c 7,2-7.9 (m, 4 Har) 8.4 (s, 1Har) 1.4 (q, 3 H, CH3) 3.2 (s, 2H, CH2) 4.3(t, 2H, CH2)
1g 1.7-3.3 (m, 8 H, 2 CH2) 4.5 (s, 2 H, NH2) 6,9-8,4 (m,4 Har) 8.3 (s, 1Har)	6.2 (s, 2H, NH2) 7,2-7,9 (m, 4Har) 8.4 (s, 1Har)
1h Insoluble dans CDCl <sub>3</sub> /DMSO	

TABLEAU IV Spectres RMN 1H des produits préparés

Composé	Composé
4a	3 (s, 4 H, 2CH2) 4.2 (s, 3H, CH3) 6.5 (s, 2 H, NH2) 7.5-8 (m, 4 Har) 8.6 (s, 1Har)
4b	1.3 (t, 3 H, CH3) 2.8 - 3 (m, 4 H, 2 CH2) 4.2 (q, 2 H, CH2) 6.2 (s, 2H, NH2) 7.2-7.8 (m, 4 Har) 8.5 (s, 1Har)
4c	1.4 (t, 3 H, CH3) 2.8-3 (m, 4 H, 2 CH2) 4.4 (q, 2 H, CH2) 6.3 (s, 2 H, NH2) 7.3-7.8 (m, 4 Har) 8.5 (s, 1Har)
4d	2.6-3 (m, 4 H, 2CH2) 5.2 (s, 2 H, NH2 ) 7.3-8.2(m,9Har) 8.4 (m, 1Har)
4e	1.6-2.2 (m,4H, 2CH2) 2.3 (m, 3 H, CH3) 2.6-3.3 (m, 4 H, 2 CH2) 6.5 (s, 2 H, NH2) 8.2 (s, 1Har)
4f	1.6-2.3 (m, 4 H, 2 CH2) 2.6 - 3.3 (m, 4 H, 2 CH2) 6.5 (s,2 H, NH2) 7.1-7.9 (m, 5 Har) 8.2 (s, 1 Har)
5a	2.6 (s,3 H, CH3) 3.6(s, 2 H, CH2) 6.5 (s,2 H, NH2) 7,0-7.8 (m, 4 Har) 8.2 (s, 1Har)
5b	1.4 (t, 3H, CH3) 3.3 (s, 2H, CH2) 4.4 (q, 2H, CH2) 6.2 (s, 2H, NH2) 7.2-7.9 (m, 4Har) 8,3 (s, 1Har)
5c	1.5 (q, 2H, CH2) 3.2 (s, 2H, CH2) 4.3 (t, 3H, CH3) 6.2 (s, 2H, NH2) 7.2-7.9 (m, 4Har) 8,3 (s, 1Har)
6a	2.1 (s, 3H, CH3) 3.8(s, 3H, CH3) 5.3 (s, 2H, NH2) 7.2-7.8 (m, 5Har) 8.4 (s, 1Har)
6b	1.3 (t, 3H, CH3) 2.1 (s, 3H, CH3) 4.3 (q, 2H, CH2) 5.4 (s, 2H, NH2) 7.2-7.8 (m, 5Har)
6c	1.4 (q, 2H, CH2) 2.2 (s, 3H, CH3) 4.3 (t, 3H, CH3) 5.5 (s, 2H, NH2) 7.2-7.6 (m, 5Har) 8.3 (s, 1Har)

de MeOH (ou EtONa dans 50 ml d'éthanol). On agite le mélange une heure à température ambiante et on le verse dans de l'eau glacée. On filtre le produit précipité et on séche. Pour les produits qui ne précipitent pas, on extrait à l'éther ou au chloroforme. Après évaporation de solvant, on triture le produit obtenu avec de l'éther. Le produit cristallisé, est filtré, séché.

Les produits sont purifiés par recristallisation dans le méthanol, l'éthanol ou dans un mélange méthanol-acétate d'éthyle.

*Synthèse de 3-amino thiено et sélénolo[2,3-*b*]pyridines: Condensation de 2-chloro 3-cyano pyridine avec  $Na_2X$  et  $YCH_2Z$*

A une suspension de 0,1 mole de sulfure ou de sélénure de sodium<sup>7</sup> dans 100 ml de DMF porté à environ 50°C, on ajoute rapidement 0,1 mole de 2-chloro 3-cyano pyridine. Après une heure d'agitation, on ajoute très rapidement  $YCH_2Z$  dissous dans un minimum de diméthylformamide. On laisse agiter pendant une heure puis on ajoute en une fois 0,1 mole d'éthylate de sodium fraîchement préparé dans l'éthanol. Au bout de 30 minutes on verse dans un grand volume d'eau puis on filtre le produit précipité. On le séche et on le recristallise.

Les caractéristiques physiques et spectroscopiques des divers composés préparés sont reportés dans les Tableaux I à IV.

#### REFERENCES

1. P. Cagniant, P. Perrin, G. Kirsch et D. Cagniant, *C. R. Acad. Sc., Série C*, **277**, 37 (1973).
2. P. Cagniant et G. Kirsch, *C. R. Acad. Sc., Série C*, **281**, 111 (1975).
3. P. Cagniant et G. Kirsch, *C. R. Acad. Sc., Série C*, **283**, 683 (1976).
4. R. Adams, A. H. Blatt, V. Bockelheide, T. L. Cairns, D. J. Cram et H. O. House, *Org. Reactions*, John-Wiley & Sons, **15**, 204-223 (1967).
5. H. Hart et Y. C. Kim, *J. Org. Chem.*, **31**, 2784 (1966).
6. M. Sreenivasulu et G. S. Krishnarao, *Ind. J. Chem.*, **28B**, 584-586 (1989).
7. L. Tschugaeff et W. Chlopin, *Ber.*, **47**, 1269 (1914); *Zh. Russ. Fiz. Khim. Obshch.*, **47**, 364 (1915); *Chem. Zentr.*, **1**, 825 (1916).