

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 THIENO [2,3-a] QUINOLIZIDINES

Boualem Oussaid^a; Maria Jose Aurell^a; Bernard Garrigues^a; Mohammed Soufiaoui^b

^a Laboratoire d'Activation Moléculaire par l'Electricite, le Rayonnement et l'Energie Sonore, Universite Paul Sabatier, Toulouse Cedex, France ^b Faculté des Sciences de Rabat, Université Mohammed V, Maroc

To cite this Article Oussaid, Boualem , Aurell, Maria Jose , Garrigues, Bernard and Soufiaoui, Mohammed(1993) 'SYNTHESE DE THIENO [2,3-a] QUINOLIZIDINES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 85: 1, 17 – 21

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509308038177

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509308038177>

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 THIENO [2,3-a] QUINOLIZIDINES

BOUALEM OUSSAID, MARIA JOSÉ AURELL
et BERNARD GARRIGUES*

*Laboratoire d'Activation Moléculaire par l'Electricité,
le Rayonnement et l'Energie Sonore,
Université Paul Sabatier 118 route de Narbonne
31062 Toulouse Cedex, France*

and

MOHAMMED SOUFIAOUI

*Université Mohammed V, Faculté des Sciences de Rabat,
Avenue Ibn Batouta Rabat, Maroc*

(Received October 19, 1993; in final form November 30, 1993)

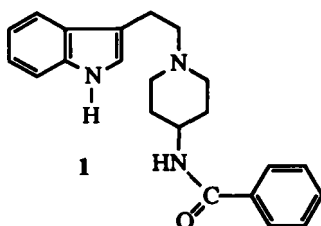
Condensation of the chlorhydrate of the 4,5 dihydro [2,3-c] thienopyridine **5** with methylvinylketone leads to a heterocyclic system **6**. This compound has been transformed, in three steps into N-benzoyl thieno [2,3-a] quinolizidine **9** which is an analogue of the hypotensive agent indoramine.

Key words: Quinolizidine.

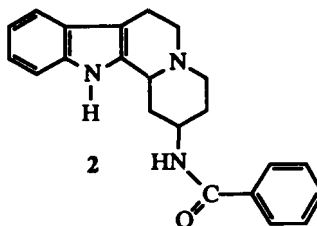
INTRODUCTION

La recherche d'analogues structuraux d'un agent hypotenseur, l'indoramine **1**,¹⁻³ nous a conduits à nous intéresser à des analogues rigidifiés, résultant de la présence d'un cycle supplémentaire tel que l'indoquinolizidine **2** ou encore aux benzo ou aux thienoquinolizidines correspondantes.

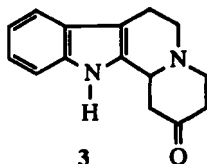
Certains auteurs ont synthétisé des composés apparentés comme les indolo [2,3-a] quinolizinones **3**^{4,5} ou les benzo [b] quinolizinones **4**.⁶



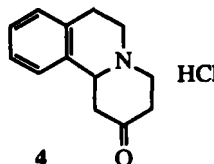
1



2



3

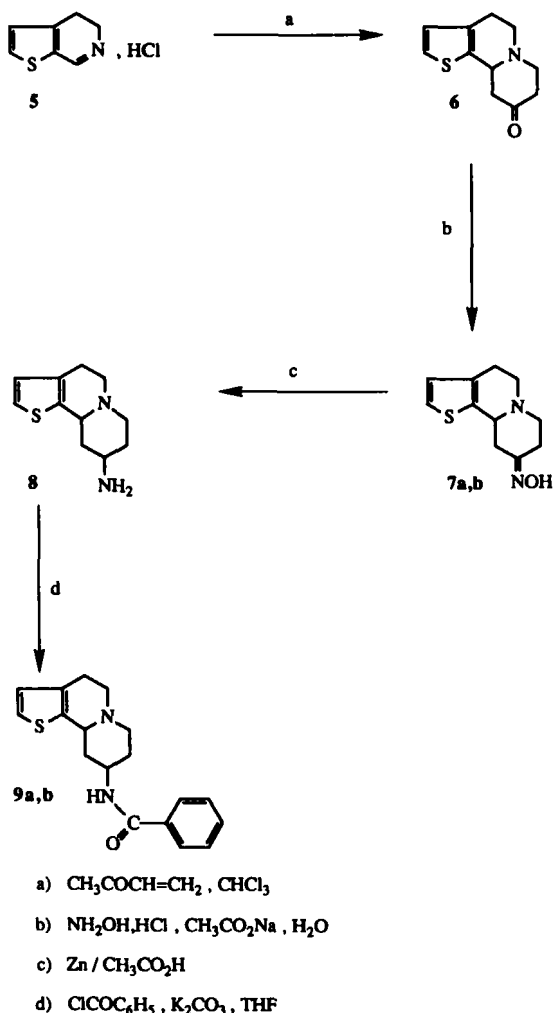


4

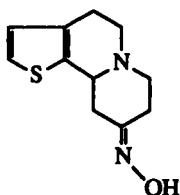
Dans le présent travail nous nous proposons une voie d'accès à une nouvelle classe de composés: l'analogue thiéno de **2**, ce qui nous a amené à développer une nouvelle voie de synthèse des thiéno [2,3-a] quinolizidines, puis de séparer les différents isomères obtenus.

RESULTATS ET DISCUSSION

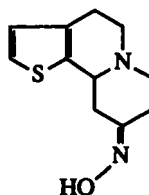
En faisant réagir la méthylvinylcétone sur le chlorhydrate **5** de la 4,5-dihydro thiéno [2,3-c] pyridine, préparée d'après les travaux de Gronowitz,⁷ la thienoquinolizineone **6** a été obtenue avec un rendement de 86%. Ce composé **6** réagit avec le chlorhydrate d'hydroxylamine pour conduire aux oximes **7a** et **7b**. Ces deux isomères obtenus dans un rapport 50/50 ont été séparés sur une colonne de silice (Schéma 1).



SCHEMA 1



E (50 %)
 δ (OH) DMSO = 10,21



Z (50 %)
 δ (OH) DMSO = 11,19

Nous allons préciser les configurations des paires d'isomères **7a** et **7b** à partir des données de la littérature.

Dans des solvants tels que le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone, le déplacement chimique d'un proton d'un groupe hydroxyle présente une grande dépendance avec la concentration et ne peut pas être corrélé avec la structure de la molécule.

Cependant, avec le diméthyl sulfoxyde, pour des concentrations inférieures à 5%, le déplacement chimique du proton du groupe hydroxyle est indépendant de la concentration.⁸ Ce phénomène peut être expliqué par une tendance du solvant à créer une liaison hydrogène forte. Des observations similaires ont été signalées dans le cas d'alcools⁹ ou de phénols¹⁰ dissous dans le diméthyl sulfoxyde. Il a été établi^{8,11} que la valeur du déplacement chimique dans le diméthyl sulfoxyde du proton hydroxyle de diverses aldoximes permet de préciser la configuration de l'oxime. Dans le cas de l'isomère **Z**, le OH est plus déblindé que pour l'isomère **E**. Dans notre cas, pour l'isomère **Z** on a un déplacement chimique du proton hydroxyle dans le DMSO de 11,19 et pour l'isomère **E** un déplacement de 10,21.

La réduction du mélange d'oxime **7a**, **7b** est effectuée par le couple zinc, acide acétique, on obtient l'amine recherchée **8** dont la condensation avec le chlorure de benzoyle conduit aux N-benzoyl thiéno [2,3-a] quinolizidines **9a** et **9b**. Les deux paires d'isomères ont pu être isolées après séparation sur colonne de silice; elles sont présentes dans le rapport 50/50 (Schéma 1).

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités:

Points de fusion, non corrigés, en capillaires (appareil Tottoli, Büchi). Spectres IR: en suspension dans le nujol ou sous forme de film, entre lames CaF₂, enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 257. Spectres de RMN ¹H: déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS; constantes de couplage en Hz; appareil Bruker AC 250 ou AC 80. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service de microanalyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse. En outre, les chromatographies analytiques sont effectuées sur plaque de silice Riedel-de Haen réf. 37333. Spectrographie de masse: Nermay R 10-10 H.

Composé 6: Un mélange de 1,74 g (0,01 mole) de chlorhydrate de la 4,5-dihydro thiéno [2,3-c] pyridine **5**, préparé d'après la référence 7, et de 1,4 g (0,02 mole) de méthylvinylcétone, en solution dans 30 cm³ de chloroforme est chauffé à 60°C pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%. La phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène et les extraits organiques sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec. Le produit recherché **6** est purifié sur une colonne de silice (éluant:acétate d'éthyle), Rdt = 86%, F = 164°C.

RMN¹H (CDCl₃): 6,82 (1H, d, *J* = 5,6), 6,64 (1H, d, *J* = 5,6), 3,63–1,91 (11H, m)

IR (KBr): 1709 cm⁻¹ (C=O)

Spectrographie de masse (DCI/NH₃): [M + NH₄]⁺ (225)

Analyse C₁₁H₁₃NOS MM = 207,23

Calculé C 63,75 H 6,32 N 6,75

Trouvé 63,51 6,19 6,49

Composé 7: Un mélange de 2,07 g (0,01 mole) de cétone **6**, de 0,77 g (0,011 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine, de 0,90 g (0,011 mole) d'acétate de sodium, 20 cm³ d'eau et 40 cm³ de méthanol est chauffé 6 heures à 60°C.

La plus grande partie du méthanol est ensuite évaporée sous vide, puis la phase aqueuse est extraite avec 30 cm³ de chlorure de méthylène. L'évaporation à sec des extraits organiques conduit au mélange des deux isomères **7a** et **7b** qui sont séparés par chromatographie sur silice (éluant: acétate d'éthyle), Rdt = 83%.

isomère **7a** (E)

F > 200°C

RMN¹H (DMSO d₆): 10,21 (1H, s, H—O), 7,27 (1H, d, *J* = 6,0), 6,75 (1H, d, *J* = 6,0), 3,75–1,40 (11H, m)

Analyse C₁₁H₁₄N₂OS MM = 222,3

Calculé C 59,43 H 6,34 N 12,60

Trouvé 59,26 6,53 12,78

isomère **7b** (Z)

F > 200°C

RMN¹H (DMSO d₆): 11,19 (1H, s, H—O), 6,93 (1H, d, *J* = 5,1), 6,78 (1H, d, *J* = 5,1), 3,5–1,61 (11H, m)

Analyse C₁₁H₁₄N₂OS MM = 222,3

Calculé C 59,43 H 6,34 N 12,60

Trouvé 59,26 6,20 12,93

Composé 8: à 2,22 g (0,01 mole) de **7** en solution dans 15 ml de chloroforme à -50°C on ajoute par petite portion 3,25 g (0,05 mole) de zinc, puis 15 ml d'acide acétique.

On laisse revenir la solution à température ambiante et on laisse agiter pendant une demi-heure. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince de silice. Lorsqu'il ne reste plus de produit de départ, on filtre l'insoluble et on ajoute 80 ml d'eau.

On extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur du sulfate de sodium et on évapore à sec. Le produit est purifié sur une colonne de silice (éluant: acétate d'éthyle), Rdt = 71%, F > 200°C).

RMN¹H (CDCl₃): 6,83 (1H, d, *J* = 5,2), 6,72 (1H, d, *J* = 5,2), 3,56–1,21 (11H, m)

IR (nujol): 3346 et 3256 cm⁻¹ (NH₂)

Spectrographie de masse (DCI/NH₃): [M + NH₄]⁺ (226)

Analyse C₁₁H₁₆N₂S MM = 208,29

Calculé C 63,46 H 7,69 N 13,46

Trouvé 63,11 7,70 13,77

Composé 9: A un mélange de 2,08 g (0,01 mole) de l'amine **8**, en solution dans 20 cm³ de chloroforme et de 4,08 g (0,03 mole) de carbonate de potassium dans 20 cm³ d'eau, on ajoute goutte à goutte 1,4 g (0,01 mole) de chlorure de benzoyle. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 2 heures à la température ordinaire.

La phase organique est décantée, évaporée à sec puis reprise par 30 cm³ de HCl 1N. On extrait à l'éther les impuretés. La phase aqueuse est alcalinisée au bicarbonate de sodium et extraite au chlorure de méthylène. Les deux diastéréoisomères sont séparés sur colonne de silice (éluant: CH₂Cl₂, CH₃OH 9/1), Rdt = 87%.

isomère **9a**

F > 200°C

RMN¹H (DMSO d₆): 7,87–7,30 (5H, m, Ar), 6,97 (1H, d, *J* = 6,0), 6,60 (1H, d, *J* = 6,0), 4,75–1,70 (12H, m)

IR (KBr): 3313 cm⁻¹ (NH), 1630 cm⁻¹ (C=O)

Analyse $C_{18}H_{20}N_2OS$ MM = 312,43
 Calculé C 69,20 H 6,45 N 8,96
 Trouvé 69,41 6,46 9,17

isomère **9b**

F > 200°C

RMN¹H (DMSO d_6): 7,93–7,46 (5H, m, Ar), 6,91 (1H, d, J = 6,0), 6,78 (1H, d, J = 6,0), 5,18–1,66 (12H, m)

IR (KBr): 3286 cm^{-1} (NH), 1626 cm^{-1} (C=O)

Analyse $C_{18}H_{20}N_2OS$ MM = 312,43
 Calculé C 69,20 H 6,45 N 8,96
 Trouvé 68,92 6,31 8,57

REMERCIEMENTS

L'un de nous (M.J.A.) remercie: Conselleria de Cultura, Educació i Ciència de la Generalitat Valenciana. Nous remercions Madame A. Colomer pour l'enregistrement des spectres IR.

BIBLIOGRAPHIE

1. B. J. Alps, J. L. Archibald, E. S. Johnson et A. B. Wilson, *Cardiovasc. Res.*, **4**, 62 (1970).
2. B. J. Alps, E. S. Johnson et A. B. Wilson, *Brit. J. Pharmacol.*, **40**, 151 (1970).
3. S. S. Klioze, F. J. Ehrgott, J. C. Wilker et D. L. Woodward, *J. Med. Chem.*, **22**, 1497 (1979).
4. G. Blasko, K. Honty, L. Novak et C. Szantay, *Acta. Chim. Acad. Hung.*, **99**, 35 (1979).
5. L. Novak et C. Szantay, *Chem. Ber.*, **102**, 3959 (1969).
6. B. E. Naryanoff, D. F. McComsey, R. J. Taylor et J. F. Gardock, *J. Med. Chem.*, **24**, 79 (1979).
7. S. Gronowitz et E. Sandberg, *Ark. Kemi*, **32**, 249 (1970).
8. O. Chapman et R. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **43**, 707 (1965).
9. R. J. Ouelette, *Can. J. Chem.*, **43**, 707 (1965).
10. W. D. Phillips, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **70**, 817 (1958).
11. S. Ginsberg et I. B. Wilson, *Biochim. Biophys. Acta.*, **18**, 168 (1955).