

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>

UNE VOIE D'ACCES EFFICACE AUX 2-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL THIAZOLO[4,5-c]QUINOLEINES

Axel Couture^a; Pierre Grandclaudon^a; Dumitru Ionescu^b; Lucia Ivan^b

^a Laboratoire de Chimie Organique Physique, UA CNRS N° 351, Université des Sciences et Technologies de Lille I, Cédex, France ^b Département de Chimie Organique, Faculté de Chimie, Université de Bucarest, Bucarest, Roumanie

To cite this Article Couture, Axel , Grandclaudon, Pierre , Ionescu, Dumitru and Ivan, Lucia(1995) 'UNE VOIE D'ACCES EFFICACE AUX 2-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL THIAZOLO[4,5-c]QUINOLEINES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 101: 1, 173 — 177

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509508042514

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509508042514>

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.

UNE VOIE D'ACCES EFFICACE AUX 2-ALKYL, ARYL ET HETEROARYL THIAZOLO[4,5-*c*]QUINOLEINES

AXEL COUTURE et PIERRE GRANDCLAUDON*

*Laboratoire de Chimie Organique Physique, UA CNRS N° 351, Université des
Sciences et Technologies de Lille 1, F-59655 Villeneuve d'Ascq, Cédex, France*

et

DUMITRU IONESCU et LUCIA IVAN

*Département de Chimie Organique, Faculté de Chimie, Université de Bucarest,
Bd. Carol I n° 13, Sector 3, Ro-70346, Bucarest, Roumanie*

(Received September 15, 1994; in final form October 18, 1994)

A variety of 2-alkyl or (hetero)aryl thiazolo[4,5-*c*]quinolines have been efficiently synthesized by treatment of the amide derived from 3-amino-4-chloroquinoline with the appropriate *O*-ethyl thiocarboxylates.

Diverses thiazolo[4,5-*c*]quinoléines substituées en position 2 par des groupements alkyles ou (hétéro)aryles ont été préparées par action de différents thioesters sur l'amidure dérivé de la 3-amino-4-chloroquinoléine.

Key words: Thiazoloquinolines, *O*-ethyl thiocarboxylates.

INTRODUCTION

Les thiazolo[4,5-*c*]quinoléines **1** constituent une classe de composés polyhétérocycliques condensés qui ont été étudiés il y a quelques années en tant qu'agents antimalariaux potentiels au même titre que divers modèles centrés autour du squelette d'aminoquinoléinethiols.¹ Le dérivé méthylé en position 2 a par ailleurs servi de base pour la synthèse de colorants de type cyanine.² Plus récemment les dérivés des thiazolo[4,5-*c*]quinoléines ont connu un regain d'intérêt puisque leur utilisation comme dépresseurs du système nerveux central a fait l'objet de plusieurs brevets.^{3,4} Cependant il n'existe, à notre connaissance, qu'une seule stratégie de synthèse de ces composés utilisant au départ le 3-amino-4-quinoléinethiol.¹ Si cette stratégie est efficace pour obtenir des dérivés substitués en position 2 par des groupements divers (**1**, R = CH₃, SH, OH, NH₂), son efficacité reste néanmoins limitée pour l'introduction sur cette position de chaînes carbonées et notamment de groupes aryles ou hétéroaryles.

Dans différentes publications récentes nous avons pu établir que les *O*-alkyl thiocarboxylates (thioesters) constituent d'excellents modèles-clés permettant l'insertion de l'atome de soufre dans un certain nombre de systèmes hétérocycliques azotés. La stratégie qui y est développée a en effet permis l'élaboration de toute

une gamme de charpentes condensées à cinq,^{5,6} six^{7,8} et sept⁹ chaînons incorporant à la fois les atomes de soufre, sélénium,¹⁰ azote ainsi que divers groupes fonctionnels.

L'objet de ce travail est d'établir une nouvelle voie d'accès aux thiazolo[4,5-*c*]quinoléines qui, pour rester fidèle à notre principe réactionnel, s'appuie sur la réactivité de thioesters aliphatiques, et (hétéro)aromatiques **2** vis à vis d'amidures¹¹ **4** dérivant de la 3-amino-4-chloroquinoléine **3**.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les thioesters **2** ont été préparés selon des procédés préalablement décrits^{7,12,13} et la 3-amino-4-chloroquinoléine **3** peut être obtenue en quatre étapes à partir de l'acide anthranilique.^{1,14}

La condensation des thioesters avec l'amidure de magnésium **4a** (méthode A) ou de lithium **4b** (méthode B) conduit efficacement aux 2-alkyl, 2-aryl ou 2-hétéroaryl thiazolo[4,5-*c*]quinoléines **1a-g** (Schéma I, Tableau I) qui peuvent être identifiées facilement en RMN du proton (H en α de l'azote du noyau quinoléine: δ voisin de 9,5 ppm) et en RMN ¹³C (carbone en position 2 du cycle thiazolique: δ voisin de 168 ppm pour **1a-d**, 161 ppm pour **1e**, 182 ppm pour **1g**). La fermeture

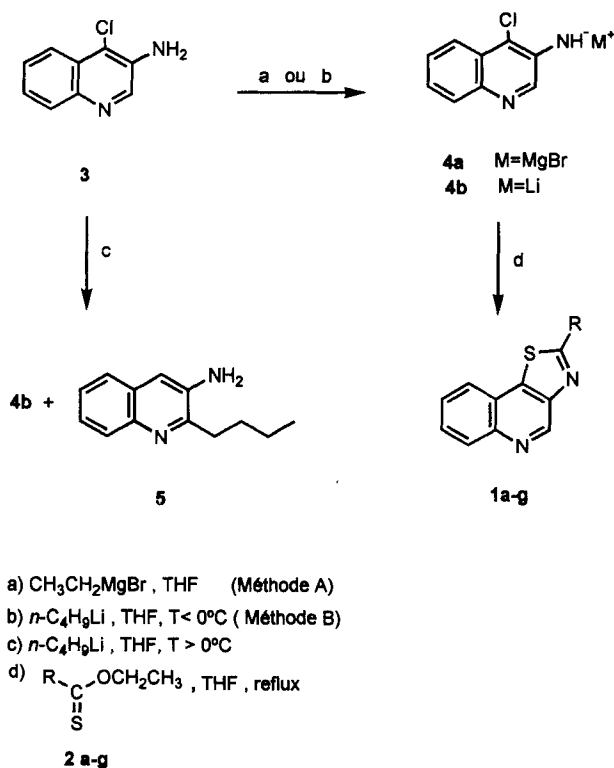


SCHÉMA I

TABLEAU I
Thiazolo[4,5-*c*]quinoléines préparées

1	R	F(°C)	Rendement (%)	
			Méthode A	Méthode B
a	C ₆ H ₅	156-157	72	72
b	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	199-200	76	75
c	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	154-155	66	70
d	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	174-175	70	76
e	2-Thienyl	168-169		49
f	CH ₃	99-100 ¹		51
g	<i>t</i> -Butyl	49-50		35

de l'entité thiazolique s'effectue, avec incorporation du squelette du thioester, par le biais d'une attaque du groupement thiocarbonyle par l'amidure suivie d'une substitution nucléophile du chlore par l'atome de soufre.

Les amidures **4** dérivés de la 3-amino-4-chloroquinoléine sont obtenus par traitement de cette amine **3** dans le tétrahydrofurane soit par du bromure d'éthylmagnésium soit par du *n*-butyllithium. Dans le cas de l'utilisation de thioesters aromatiques (**2a-d**) la condensation est efficace quel que soit le type d'amidure utilisé. Cependant, dans le cas de thioesters hétéroaromatiques (**2e**) et surtout dans le cas de thioesters aliphatiques fortement encombrés (**2g**), seule la méthode B donne des résultats acceptables. Dans tous les cas l'utilisation d'un rapport équimoléculaire amidure/thioester est suffisante pour provoquer la condensation et l'utilisation de deux moles d'amidure par mole de thioester ne provoque pas d'accroissement significatif du rendement contrairement à d'autres exemples décrits antérieurement.^{6,10,12} Ceci tient probablement à la grande mobilité du chlore en position 4 dans la quinoléine **3** et ses dérivés.¹ Cette réactivité marquée impose par ailleurs de travailler avec un strict contrôle de la température dans le cas de l'utilisation du *n*-butyllithium comme base pour générer l'amidure **4b**. En effet, dans ce cas, toute élévation de la température au dessus de 0°C lors de l'addition du *n*-butyllithium sur la quinoléine **3** provoque la formation de quantités importantes du composé **5** probablement obtenu par le biais d'une séquence addition-élimination.¹⁵

CONCLUSION

La réaction de thioesters aliphatiques et (hétéro)aromatiques avec l'amidure généré à partir de la 3-amino-4-chloroquinoléine constitue une nouvelle approche synthétique du squelette des thiazolo[4,5-*c*]quinoléines. Elle représente également une nouvelle illustration du rôle-clé joué par les thioesters dans l'élaboration d'unités polyhétéroaromatiques complexes comprenant l'entité thiazolique. Comme dans les exemples décrits antérieurement la réaction d'hétérocyclisation tire à la fois profit de la nucléophilie marquée des anions sulfurés transitoires et de la grande sensibilité des halogènes en α ou γ de l'atome d'azote du noyau pyridinique vis à vis des attaques nucléophiles.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert-Thermopan et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN (^1H et ^{13}C) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AM 300: solvant CDCl_3 ; déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS; constantes de couplage J en Hz. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Riber 10-10. Les analyses centésimales ont été effectuées par le service de microanalyse du CNRS.

Thiazolo[4,5-*c*]quinoléines 1a-d; méthode A. A une solution de bromure d'éthylmagnésium dans le tétrahydrofurane anhydre (6 ml) préparée sous atmosphère d'azote sec à partir de 0,55 g (5 mmole) de bromure d'éthyle et de 0,122 g (5 mmole) de magnésium est ajoutée, goutte à goutte et sous agitation, une solution de 3-amino-4-chloroquinoléine **3** (0,9 g, 5 mmole) dans 5 ml de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel prend une couleur foncée et s'échauffe. Le thioester approprié **2a-d** (5 mmole) dans 5 ml de tétrahydrofurane est alors ajouté en une seule fois et le mélange porté à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante puis addition de 20 ml d'eau, le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle (3×10 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, le solvant évaporé sous pression réduite et le résidu recristallisé dans l'éthanol.

Thiazolo[4,5-*c*]quinoléines 1a-g; méthode B. Une solution commerciale de *n*-butyllithium (1,6 M, 3,1 ml, 5 mmole) est ajoutée goutte à goutte et sous courant d'azote sec à une solution froide (-5°C) de 3-amino-4-chloroquinoléine **3** (0,9 g, 5 mmole) dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre de manière à ce que la température du mélange ne s'élève jamais au dessus de 0°C . Le mélange est agité pendant 30 mn à température ambiante puis le thioester est ajouté. Le reste de la manipulation s'effectue ensuite comme décrit dans la *méthode A*.

Composé 1a. RMN ^1H δ ppm: 9,51 (1H, s), 8,23 (1H, dd, $J = 8,5, 0,6$), 8,10 (2H, m), 7,98 (1H, dd, $J = 8,0, 1,1$), 7,73 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,51 (3H, m); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 168,5, 149,0, 144,2, 139,4, 132,9, 123,0, (CH) 146,1, 131,4, 130,5, 129,2, 128,9, 127,6, 124,9; m/z (intensité relative): 262 (M^+ , 100), 159 (50), 132 (17), 131 (17); Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$; Calc. %: C, 73,26; H, 3,84; N, 10,68; S, 12,22. Tr. %: C, 72,93; H, 3,92; N, 10,68; S, 12,20.

Composé 1b. RMN ^1H δ ppm: 9,50 (1H, s), 8,24 (1H, d, $J = 8,3$), 8,06–7,98 (3H, m), 7,75 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,49 (2H, m); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 167,3, 148,8, 144,4, 140,3, 137,6, 131,4, 123,2, (CH) 146,1, 130,6, 129,5, 129,1, 128,7, 127,7, 124,9; m/z (intensité relative): 297 (M^+ , 46), 295 (M^+ , 100), 159 (32), 158 (49); Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{S}$; Calc. %: C, 64,76; H, 3,06; Cl, 11,95; N, 9,44; S, 10,80. Tr. %: C, 64,45; H, 2,89; Cl, 11,95; N, 9,06; S, 10,78.

Composé 1c. RMN ^1H δ ppm: 9,51 (1H, s), 8,24 (1H, d, $J = 8,3$), 8,03–7,99 (3H, m), 7,74 (1H, m), 7,64 (1H, m), 7,32 (2H, d, $J = 8,0$), 2,43 (3H, s); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 168,8, 148,7, 144,2, 142,0, 140,4, 130,3, 123,4, (CH) 148,7, 130,5, 129,9, 128,8, 127,5, 124,9, (CH_3) 21,6; m/z (intensité relative): 276 (M^+ , 100), 159 (24), 138 (26), 137 (20); Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$; Calc. %: C, 73,89; H, 4,38; N, 10,14; S, 11,60. Tr. %: C, 74,05; H, 4,49; N, 10,02; S, 11,79.

Composé 1d. RMN ^1H δ ppm: 9,41 (1H, s), 8,15 (1H, d, $J = 8,3$), 7,94 (2H, d, $J = 8,8$), 7,84 (1H, d, $J = 7,9$), 7,65 (1H, m), 7,53 (1H, m), 6,90 (2H, d, $J = 8,8$), 3,80 (3H, s); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 168,3, 162,1, 148,6, 144,0, 139,7, 125,6, 123,3, (CH) 145,7, 130,4, 129,0, 128,6, 127,4, 124,7, (CH_3) 55,4; m/z (intensité relative): 292 (M^+ , 100), 249 (43), 248 (32), 159 (23), 146 (39); Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$; Calc. %: C, 69,84; H, 4,14; N, 9,58; O, 5,47; S, 10,97. Tr. %: C, 69,80; H, 4,22; N, 9,80; O, 5,67; S, 11,03.

Composé 1e. RMN ^1H δ ppm: 9,45 (1H, s), 8,20 (1H, d, $J = 8,3$), 7,91 (1H, m), 7,73–7,52 (4H, m), 7,14 (1H, m); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 161,8, 148,2, 144,3, 139,9, 136,5, 123,2, (CH) 145,8, 130,5, 130,0, 129,1, 128,9, 128,3, 127,6, 124,7; m/z (intensité relative): 268 (M^+ , 100), 159 (49), 134 (18), 132 (15); Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$; Calc. %: C, 62,66; H, 3,00; N, 10,44; S, 23,89. Tr. %: C, 62,38; H, 3,16; N, 10,23; S, 24,20.

Composé 1g. Ce composé a été séparé par chromatographie sur colonne de silice (Merck Kieselgel 60, 0,063–0,200 mm; éluant: ether de pétrole-acétate d'éthyle 80:20). RMN ^1H δ ppm: 9,39 (1H, s), 8,14 (1H, d, $J = 8,3$), 7,83 (1H, dd, $J = 8,0, 1,0$), 7,61 (1H, m), 7,51 (1H, m), 1,51 (9H, s); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 182,4, 147,6, 143,9, 140,1, 123,4, 38,6, (CH) 145,7, 130,3, 128,5, 127,3, 124,7, (CH_3) 30,8; m/z (intensité relative): 242 (M^+ , 50), 227 (100), 200 (35), 159 (18); Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$; Calc. %: C, 69,39; H, 5,82; N, 11,56; S, 13,23. Tr. %: C, 69,58; H, 6,03; N, 11,34; S, 12,90.

3-amino-2-butylquinoléine 5. $^\circ\text{C} = 104\text{--}105$; RMN ^1H δ ppm: 7,92 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,42–7,36 (2H, m), 7,19 (1H, s), 3,85 (2H, s, NH_2), 2,88 (2H, t, $J = 7,9$), 1,79 (2H, m), 1,49 (2H, m), 0,97 (3H, t, $J = 7,3$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 152,8, 142,4, 138,3, 128,6, (CH) 128,4, 126,0, 125,5, 125,3, 115,8, (CH_2) 34,5, 29,7, 22,9, (CH_3) 14,0; m/z (intensité relative): 200 (M^+ , 45), 185 (24), 171 (57), 158 (100), 157 (15), 130 (37).

REFERENCES

1. G. B. Bachman, D. E. Welton, G. L. Jenkins et J. E. Christian, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 365 (1947).
2. G. Di Modica et E. Barni, *Gazz. Chim. Ital.*, **93**, 679 (1963).
3. J. Knoll, E. Berenyi-Poldermann, K. Budai-Simonyi, B. Knoll, Z. Furts, J. Timar, G. Zsila, I. Niklya, L. Petocz et A. Mandi, *Ger. Offen.* DE 3 638 573 (1987); C.A. **107**, 59021 (1987).
4. EGIS Gyogyszergyar, NL 8 602 878 (1987); C.A. **108**, 88079 (1988).
5. A. Couture et P. Grandclaudon, *Synthesis*, 533 (1985).
6. A. Couture, P. Grandclaudon et E. Huguerre, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1765 (1987).
7. A. Couture, P. Grandclaudon et E. Huguerre, *Tetrahedron*, **45**, 4153 (1989).
8. A. Couture, P. Grandclaudon et E. Huguerre, *Synthesis*, 456 (1989).
9. A. Couture, E. Huguerre et P. Grandclaudon, *J. Org. Chem.*, **55**, 4337 (1990).
10. A. Couture, P. Grandclaudon et E. Huguerre, *Synthesis*, 363 (1987).
11. Pour une revue sur la thioacylation des amines voir: E. Schaumann, "Comprehensive Organic Synthesis," B. M. Trost et I. Fleming Eds., Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 6, pp. 419-434.
12. P. Reynaud et R. C. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2997 (1964).
13. P. Reynaud, R. C. Moreau et J. P. Samana, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3628 (1965).
14. A. R. Surrey et R. A. Cutler, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2413 (1951).
15. H. J. den Hertog et D. J. Buurman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **91**, 841 (1972).