

CYCLISATION DE L'ACIDE AMINO-3 (THIENYL-3)-3 PROPIONIQUE EN AMINOCYCLOPENTATHIOPHENES

P. Dallemagne, S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt, Kh. M. Hassan\* and M. Robba

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,  
1, rue Vaubénard, 14032 Caen (FRANCE)

\* Faculty of Science, Chemistry Department, Assiut University (EGYPT)

**ABSTRACT** : The intramolecular cyclization of 3-amino-3-(3-thienyl) propionic acid to 4-amino-5,6 dihydro-4H-cyclopenta **[b]** thiophene was achieved using a mixture of trifluoroacetic acid and anhydride.

Dans le cadre de nos travaux portant sur la synthèse de dérivés thiophéniques à visée pharmacologique, nous décrivons ici l'accès vers les premiers aminocyclopentathiophènes, dérivés de l'amino-4 dihydro-5,6 4H-cyclopenta **[b]** thiophène 1.

La matière première est l'acide amino-3 (thiényl-3)-3 propionique 2 obtenu, selon la méthode de MAMAEV <sup>(1)</sup>, par condensation du thénaldéhyde-3, de l'acide malonique et de l'acétate d'ammonium.

En vue de la réaction de cyclisation intramoléculaire sur le sommet  $\alpha$  thiophénique, nous avons effectué de nombreux essais à partir des aminoacides N-protégés 3-7. Ils se sont soldés par des échecs, à l'exception de la réaction du phtalimidoacide 7 qui, lorsqu'il est traité à chaud par un mélange (v/v) d'acide et d'anhydride trifluoroacétique, conduit avec un bon rendement à la phtalimidopentanone 8. Toutefois, 8 ne peut être utilisé lors de synthèses ultérieures. Son hydrazinolyse forme l'aminohydrazone 9 instable qui peut être conservé sous forme de dérivé diacétylé 10. La réduction de la fonction cétone dans des conditions variées s'accompagne toujours de celle du groupement phtalyle conduisant principalement au diol 11.

Cependant, la facile cyclisation de 7 en 8 nous a conduit à réexaminer la réactivité de l'aminoacide 2 en modifiant la méthode de préparation des acétylamino-2 indanones obtenues à partir des azlactones de la phénylalanine. C'est ainsi que lors de la préparation de l'oxazinone 12, nous avons pu accéder directement à la trifluoroacétamidopentanone 13 avec un rendement quantitatif. Les conditions de cette réaction sont strictes. L'acide 2 est agité à température ambiante pendant une heure dans un mélange (v/v) d'acide et d'anhydride acétique puis chauffé 3 heures à reflux. La non observation de ces deux phases réactionnelles conduit toujours à l'acide N-protégé 6 qui ne se prête pas ensuite à la réaction de cyclisation. Le produit obtenu après la première heure de réaction présente des spectres IR, de RMN et de masse qui sont en faveur de l'oxazinone 12, cependant, elle se montre très instable et conduit rapidement après isolement à l'acide N-protégé 6.



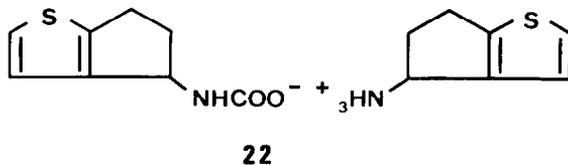
TABLEAU : F ou E. Paramètres IR et RMN

N°	F ou E (°C)	ir (KBr) ( $\nu$ cm <sup>-1</sup> )	RMN (ppm) $\delta$ /TMS solvant : DMSO-d <sub>6</sub>
1	70/0.5mm	3350-3265 1585(NH <sub>2</sub> )	7.10(d,H2) ; 6.82(d,H3) ; 4.13(dd,H4) ; 2.67 (m,H5 trans,2H6) ; 1.93(m,H5 cis, NH <sub>2</sub> )
8	190	1690(C=O)	8.15(d,H2) ; 7.78(s,4H) ; 7.15(d,H3) ; 5.77(dd,H4) ; 3.28(dd,2H5)
10 (E + Z)	240	3285-3185(NH) 1680-1645(C=O)	10.10(d,NH6) ; 8.33(s,NH4) ; 7.67(d,H2) ; 6.93(d,H3) ; 5.20(dd,H4) ; 3.47(dd,H5) ; 2.77(dd,H5) ; 2.11 + 1.93 (s,CH <sub>3</sub> 6) ; 1.77(s,CH <sub>3</sub> 4)
11	172	3290(OH) 1630(C=O)	8.53(d,NH) ; 7.38(m,4H) ; 7.25(d,H2) ; 6.76(d,H3) ; 5.25 (m,H4,H6,2OH) ; 4.53(d,CH <sub>2</sub> ) ; 2.52(2H5)
13	141	3290(NH) 1695(C=O)	9.80(s,NH), 8.23(d,H2) ; 7.15(d,H3) ; 5.43(dd,H4) ; 3.36 (dd,H5) ; 2.87(dd,H5)
14	160/0.5mm	3345-3280(NH <sub>2</sub> ) 1685(C=O) <sup>2</sup>	8.17(d,H2) ; 7.27(d,H3) ; 4.37(dd,H4) ; 3.17(dd,H5) ; 2.93(s,NH <sub>2</sub> ) ; 2.53(dd,H5)
15	> 260	2960-2680 (NH <sub>3</sub> +Cl <sup>-</sup> ) 1695(C=O)	9.03(s,NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) ; 8.38(d,H2) ; 7.63(d,H3) ; 4.90(dd,H4) ; 3.43(dd,H5) ; 2.97(dd,H5)
16 cis	140/0.5mm	3340-3270 (NH <sub>2</sub> )	7.33(d,H2) ; 6.82(d,H3) ; 5.12(dd,H6) ; 4.30(dd,H4) ; 3.30(s,NH <sub>2</sub> ,OH) ; 2.95(ddd,H5) ; 1.78(ddd,H5)
16 trans		3400-2800 (broad OH)	7.33(d,H2) ; 6.82(d,H3) ; 4.88(dd,H6) ; 3.88(dd,H4) ; 3.30(s,NH <sub>2</sub> ,OH) ; 2.95(ddd,H5) ; 2.32(ddd,H5)
17 cis	160/0.5mm	3250(NH)	8.17(s,NH) ; 7.37(d,H2) ; 6.72(d,H3) ; 5.93(dd,H4) ; 5.72(dd,H6) ; 3.03(ddd,H5) ; 2.57(ddd,H5) ; 1.95(s,CH <sub>3</sub> 6) 1.83(s,CH <sub>3</sub> 4)
17 trans		1720-1640(C=O)	8.17(s,NH) ; 7.48(d,H2) ; 6.80(d,H3) ; 5.25(dd,H4) ; 4.98(dd,H6) ; 3.03(ddd,H5) ; 2.57(ddd,H5) ; 2.00(s,CH <sub>3</sub> 6) 1.83(s,CH <sub>3</sub> 4)
18 cis	96	3400(OH broad) 3300-3220(NH) 1695(C=O)	9.72(s,NH) ; 7.48(d,H2) ; 6.78(d,H3) ; 5.02(m,H4,H6,OH) 3.13(ddd,H5) ; 2.15(ddd,H5)
18 trans	130	3360(broad OH) 3290(NH) 1680(C=O)	9.62(s,NH) ; 7.47(d,H2) ; 6.75(d,H3) ; 5.27(m,H4,H6,OH) 2.57(m,2H5)
19	<60	3340(NH)	7.13(d,H2) ; 6.82(d,H3) ; 4.27(t,NH) ; 3.20(d,CH <sub>2</sub> ) ; 2.82(m,2H5,H6)
20	108	3280(NH) 1690(C=O)	9.68(s,NH) ; 7.20(d,H2) ; 6.75(d,H3) ; 5.13(dd,H4) ; 2.78(m,H5 trans 2H6) ; 2.30(H5 cis)
21	172	2980-2660 (NH <sub>3</sub> +Cl <sup>-</sup> )	8.58(s,NH <sub>3</sub> ) ; 7.40(d,H2) ; 7.12(d,H3) ; 4.45(dd,H4) ; 2.83(m,H5 trans, 2H6) ; 2.37(H5 cis)

L'hydrolyse de la cyclopentanone 13 en milieu alcalin conduit à l'aminocétone 14, qui se polymérise rapidement mais qui peut être isolée sous la forme de son chlorhydrate 15. L'hydrogénation de la fonction cétone à partir de 14 au moyen du borohydrure de sodium forme le mélange des aminoalcools épimères 16 qui sont séparables par cristallisation fractionnée après transformation en dérivé diacétylé 17. De la même manière, la réduction de 13 conduit au mélange des épimères 18. L'emploi de l'aluminohydrure de lithium aboutit à l'hydrogénation complète de 13 en formant le trifluoroéthylcyclopentane 19.

La réduction de WOLF KISCHNER à partir de 13 forme avec un faible rendement un mélange d'amine 1 et de trifluoroacétylamino-cyclopentane 20.

Ce dernier est obtenu avec un haut rendement par hydrogénation de 18 au moyen du chlorure stanneux dans l'acide chlorhydrique. Son hydrolyse en milieu alcalin conduit ensuite quantitativement à l'amine 1. Cette dernière est une huile incolore distillable, elle est instable et forme rapidement par absorption de gaz carbonique, le carbamate 22 dont la structure est déduite de l'analyse de ses spectres IR et de masse. 22 régénère facilement la base 1 par mise en solution, à la température ambiante. Elle est également stable et analysable sous forme de chlorhydrate 21.



Le développement de cette série et l'extension de la méthode de cyclisation à la préparation d'amino-3 indanones est en cours.

#### REFERENCES

1. V. MAMAEV and T.D. RUBINA, Proc. Acad. Sci. USSR, 527, (1956).
2. E. CHIORENSKU and L. BUKLEY-BYRLEDRYANU, Izvest. Akad. Nauk. SSR Otdel Khim. Nauk. 149, (1961).

(Received in France 24 February 1986)