

# SYNTHÈSE DU 1-(2-THIENYL)-1-(1,2,3,6) TETRAHYDROPYRIDINO)-2-METHYLCYCLOHEXANE

Amadou Tidjani ILAGOUMA\*, J-M. KAMENKA\*\*

\*Département de chimie, Faculté des sciences, Université Abdou MOUMOUNI de Niamey

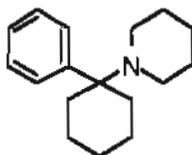
\*\*CNRS LP 8402, INSERM U 249, Ecole nationale supérieure de chimie de Montpellier

(Reçu le 16/10/2001 - Révisé le 18/02/2002)

**Summary :** It turns out that 1-(2-thienyl)-1-(1,2,3,6 tetrahydropyridino) 2-methylcyclohexane is in vivo neuroprotective and anticonvulsant molecule. This result is of extreme significance and consequently the biochemical research must be thoroughly undertaken to understand its effect mechanism using a marked molecule. Our study consists of this marked molecule precursor synthesis with an insaturation at 3,4 position of the piperidinic group.

**Key words :** PCP, TCP, 1-(2-thienyl)-1-(1,2,3,6)tetrahydropyridino)-2-methylcyclohexane, neuroprotection, anticonvulsant.

## 1 - INTRODUCTION



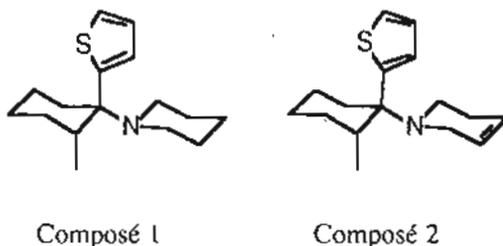
**FIGURE 1 :** Phénylcyclohexylpiperidine (PCP)

Les arylcyclohexylamines, apparentées à la phencyclidine (PCP) appartiennent à la famille pharmacologique des psychodysléptiques et elles sont capables d'agir sur un grand nombre de systèmes biologiques :

- Le récepteur  $\mu$  des opiaces<sup>[1]</sup>
- le récepteurs  $\sigma$  <sup>[2,3]</sup>
- Le système de recapture de la dopamine <sup>[4,7]</sup>
- Blocage de certains canaux ioniques <sup>[8-11, 12]</sup>.

Si la partie aromatique est constituée d'un groupe thiényle et si de surcroit la position 2 du cyclohexane porte un méthyle (1-(2-thiényl)-1-(1,2,3,6 tétrahydropyridino) 2-méthylcyclohexane, composé 1). la molécule devient alors neuroprotectrice et anticonvulsivante in vivo <sup>[13-15]</sup>. En effet de telles molécules capables de s'opposer, par le biais de leur récepteur <sup>[13, 16-22]</sup>, aux conséquences de l'action excessive du glutamate sur le site NMDA (N-méthyl-D-aspartate) constituent potentiellement des neuroprotecteurs pouvant trouver dans l'avenir des applications thérapeutiques extrêmement importantes.

Les études biochimiques doivent être poursuivies pour une meilleure compréhension du mécanisme d'action de ces composés grace à l'utilisation d'une molécule marquée. Notre travail consiste en la synthèse du précurseur de cette molécule marquée c'est-à-dire présentant une insaturation en position 3,4 du noyau pipéridinique (composé 2).

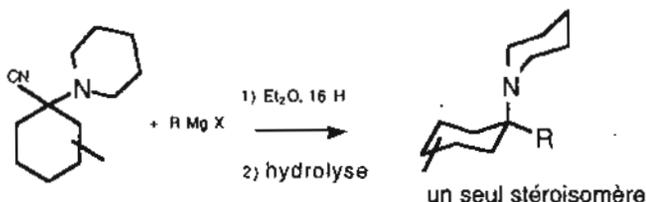


**FIGURE 2 :** 1-(2-Thiényl)-1-pipéridino-2-méthylcyclohexane et le 1-(2-Thiényl) -1-(1,2,3,6tétrahydropyridino)-2-méthylcyclohexane

## II - SYNTHÈSES DES ARYLCYCLOHEXYLAMINES

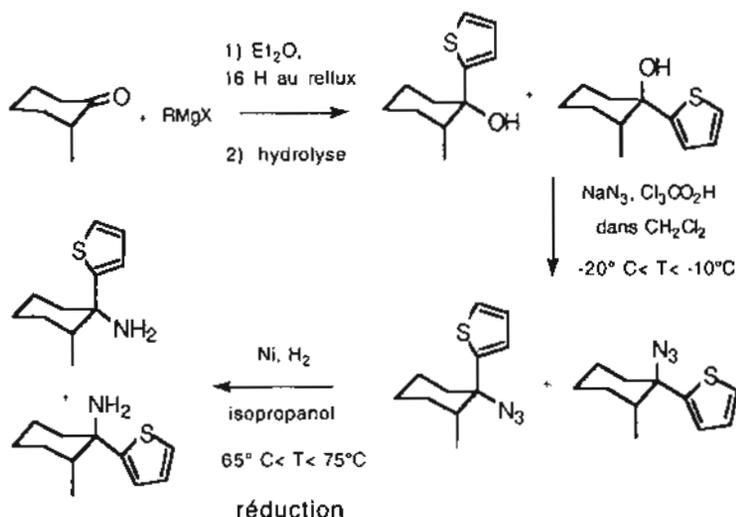
La synthèse la plus classique de la phencyclidine [23] s'effectue en trois étapes dont la dernière est connue sous le nom de réaction de BRUYLANTS [24,25]. Elle fait appel à une réactivité particulière des  $\alpha$ -aminonitriles (schéma 1) vis-à-vis d'un organomagnésien.

**SCHÉMA 1**



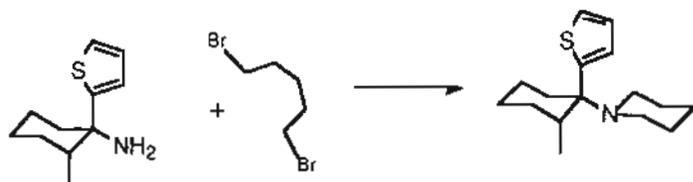
Mais quelle que soit la stéréochimie de l'aminonitrile de départ, on isole finalement que le stéroisomère dans lequel le groupe aromatique est entré en position équatoriale. Ceci semble être un inconvénient dans la mesure où le stéroisomère ayant le groupe aromatique en position axiale est biologiquement plus intéressant.

L'aménagement d'une voie réactionnelle, dérivant des réactions de SCHMIDT et de CURTIUS permet par contre d'accéder à des stéroisomères [26,27]. Cette réaction (schéma 2) se compose de trois étapes, et c'est au cours de la dernière qu'interviennent la purification et la séparation des deux amines diastéroisomères. Le mélange brut d'alcools est converti en mélange d'azides correspondants par une réaction de type SCHMIDT et CURTIUS [28].



**SCHÉMA 2** : Les trois étapes de synthèse de la voie à l'azide

La réduction des azides permet de passer aux amines primaires épi-mères, qui, par cyclisation avec un 1,5-dibromopentane conduisent aux dérivés pipéridiniques.

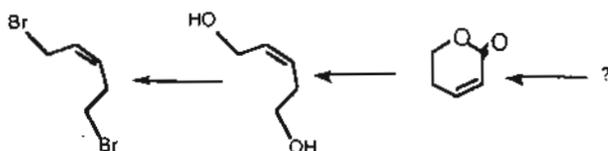


**SCHÉMA 3**

### III - SYNTHÈSE DU CIS (THIENYL-2)-1(1,2,3,6 TETRAHYDRO-PYRIDINO-1) METHYL-2 CYCLOHEXANE ( COMPOSE 2)

La synthèse de la cis 1-thiényl-2-méthylcyclohexylamine a été déjà décrite dans les travaux antérieurs du laboratoire [27] le problème de

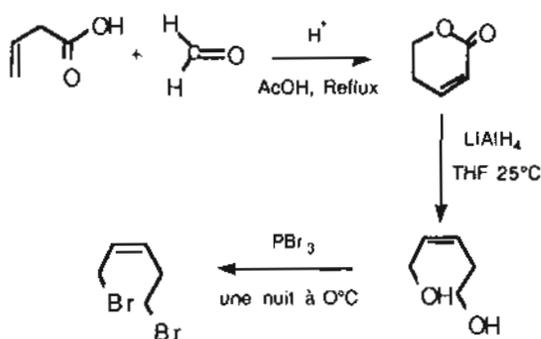
l'obtention du composé 2 est surtout celui de la synthèse du 1,5-dibromopent-2-ène qui n'est pas commercial. L'analyse retrosynthétique du problème nous conduit à retenir le schéma global de synthèse suivant :



**SCHÉMA 4**

### 1°) Synthèse du 1,5-dibromopent-2-ène

Elle est effectuée par une réaction en trois étapes comme l'indique le schéma suivant :



**SCHÉMA 5**

### 1<sup>re</sup> étape : Synthèse de la 5, 6-dihydropyran-2-one

La préparation de cette lactone se fait selon la méthode décrite par Masako Nakagawa [29]. Elle consiste à faire réagir l'acide vinyloxyacétique et le formaldéhyde. La réaction est catalysée par de l'acide sulfurique concentrée, et avec de l'acide acétique comme solvant. L'un des deux mécanismes ci-dessous serait celui par lequel la lactone se forme :

**2<sup>e</sup> étape : Synthèse du 1,5-dihydroxypent-2-ène**

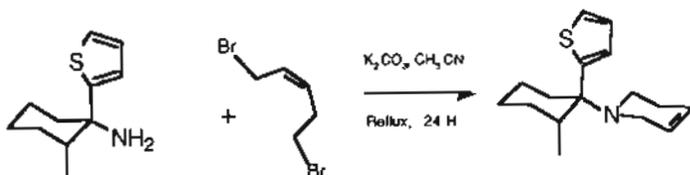
Ce composé est obtenu par la réduction de la lactone précédente par de l'hydruure de lithium aluminium dans du tétrahydrofurane (THF) à la température ambiante [30].

**3<sup>e</sup> étape : Synthèse du 1,5-dibromopent-2-ène**

Nous avons utilisé le tribromure de phosphore pour convertir le diol ci-dessus en 1,5-dibromopent-2-ène à 0°C [31].

**2°) Cyclisation**

Un grand nombre de réactions, permettant de passer d'une amine primaire à une amine tertiaire cyclique, a été décrit dans la littérature. Pour la formation d'un cycle pipéridinique, on fait intervenir le plus souvent un 1,5-dihalogénopentane [32,33,34].



**SCHÉMA 6**

L'acétone, le diméthylacétamide, l'éthanol ont été utilisés comme solvant dans ce type de réaction [27, 28,29] et le rendement de la cyclisation dans nos séries est toujours resté assez faible (de l'ordre de 10 %). Par contre, en effectuant la réaction dans l'acétonitrile ou le HMPT [30,31], nous avons obtenu de meilleurs rendements (supérieurs à 50 %). En effet, l'acétonitrile par son pouvoir dissociant, est tout à fait adapté à cette réaction qui passe par des dérivés ionisés et qui se fait en deux

étapes: formation de l'amine secondaire puis celle de l'amine tertiaire cyclique. Le bicarbonate de potassium a pour rôle de consommer l'acide généré au cours de la réaction.

#### IV - PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ont donc été enregistrés dans le chloroforme deutérié ( $\text{CDCl}_3$ ), à 20,147 MHz, en ppm par rapport au TMS selon la technique de modulation de J (J MOD), obtenue par séquence d'échos de spin avec irradiation séquentielle des protons, permettant une séparation par paire de  $\text{CH}_3/\text{CH}$  et  $\text{CH}_2/\text{C}$  évitant ainsi deux enregistrements l'un en irradiation large bande, l'autre en irradiation hors résonance.

##### 5,6-dihydropyran-2-one

Un mélange de

- 25, 8 g (0,3 mole) d'acide vinylacétique
- 9 g (0,3 mole) de paraformaldéhyde
- 12 ml d'acide sulfurique concentré dans 75 ml d'acide acétique

est introduit dans un ballon monocol de 250 ml équipé d'un réfrigérant. L'ensemble est porté au reflux pendant 6.5 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel 6 g d'acétate de sodium sont ajoutés et ensuite l'acide acétique est éliminé au rotavapor. Le résidu est neutralisé à l'hydrogénocarbonate de sodium et extrait trois fois au dichlorométhane.

La phase organique est lavée une seule fois à l'eau distillée et séchée avec du sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite on obtient 12 g d'un produit brut, soit un rendement brut de 40,81 %.

GC/MS : 70-250°C (15°C/mn) ,RT= 6,147 mn

<sup>1</sup>H RMN DANS DU CDCL<sub>3</sub> :

- un multiplet à 2,3 ppm correspondant au CH<sub>2</sub>
- un triplet à 4,1 ppm correspondant au CH<sub>2</sub>O
- un doublet à 5,7 ppm correspondant à CH=CHCO
- un multiplet à 6,7 ppm correspondant à CH=CHCO

<sup>13</sup>C RMN :

- 164 ppm pour -CO-
- 146 et 120 ppm pour CH=CH
- 63 ppm pour -CH<sub>2</sub>O-
- 24 ppm pour -CH<sub>2</sub>-

### 1,5-dihydroxypent-2-ène

A une suspension de 3,75 de LiAlH<sub>4</sub> (0,098 mole) dans 150 ml de THF anhydre est ajoutée doucement une solution de 8 g (0,081 mole) de la lactone ci-dessus préparée, dans 100 ml de THF. La réduction se fait pendant une nuit sous agitation. A la fin 10 ml de NaOH 10% sont ajoutés suivi de 10 mn d'agitation. Le milieu réactionnel est extrait 3 fois à l'éther éthylique (100 ml). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, puis séchée sur du sulfate de sodium et concentrée au rotavapor pour récupérer 6,66 g de brut soit un rendement de 80%.

GC/MS : - 70-250°C (15°C/mn) , m/e = 102 (M+), RT= 4,399 mn

<sup>13</sup>C RMN ; - 130,8 et 129 ppm correspondant à CH=CH

- 63 ppm correspondant au HOCH<sub>2</sub>-CH=

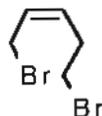
- 61,9 ppm correspondant au HOCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>

- 25 ppm correspondant au CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=HO



### 1,5-dibromopent-2-ène

A 3,6 ml de tribromophosphore maintenu à 0°C, on ajoute lentement en agitant 6 g de 1,5-dihydroxy-pent-2-ène. Après une nuit d'agitation, l'excès de réactif est hydrolysé avec précaution par l'eau distillée à 0°C. Le 1,5-dibromopent-2-ène est extrait au chlorure de méthylène. L'évaporation du solvant donne un résidu pesant 6,5 g, soit un rendement brut de 48,47%.

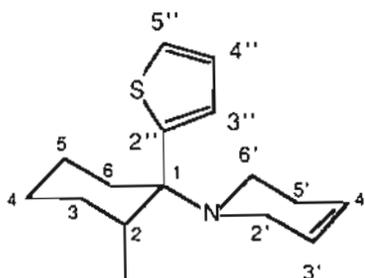


$^{13}\text{C}$ RMN	131,4 ppm correspondant au CH=CH
	33,3 ppm correspondant au BrCH <sub>2</sub> -CH=
	31,7 ppm correspondant au HOCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
	26,7 ppm correspondant au CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=

### Synthèse du cis (thiényl-2)-1(1,2,3,6 tétrahydropyridino-1) méthyl-2 cyclohexane (composé 2).

0,5 g de 1-thiényl-2-méthylcyclohexylamine est dissous dans 8 ml de HMPT contenant 1 g de dibromo-1,5 pent-2-ène (0,004 mole) et 1,45 g (0,01 mole) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le mélange, fortement agité, est porté au reflux pendant 2 h puis refroidi à température ambiante. Après filtration et évaporation du solvant, on ajoute 30 ml d'eau au résidu et on extrait à l'éther (3 x 15 ml). Ensuite on lave la phase étherée par du HCl 10% (15 ml x 3), les eaux acides, neutralisées par NH<sub>4</sub>OH, sont à leur tour extraites à l'éther (3 x 20 ml). Après séchage (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), l'éther est évaporé sous vide pour donner un brut huileux rougeâtre de 300 mg. Celui-ci est chromatographié sur colonne d'alumine Merck (activité 2-3). Un mélange d'éther de pétrole-éther éthylique(90/10 v/v) élue 200 mg de cristaux blancs de composé 2, (45% rdt ). Par barbotage de HCl gazeux dans la solution étherée de la base, on fait précipiter le chlorhydrate, solide blanc qui, récupéré par essorage et

séché sous vide, fond à 175° C analytiquement pur (GC/MS de la base: 100-250° C (15° C/mn) RT= 19,34 mn, m/e 261.



**FIGURE N° 3 :** numérotation des carbones cyclohexaniques et pipéridiniques

**TABLEAU 1 :** déplacements chimiques des carbones cyclohexaniques du composé 2

carbone	1	2	3	4	5	6
$\delta$ ppm	62.8	34.3	29.4	19.3	22.9	27.3

**TABLEAU 2 :** déplacements chimiques des carbones pipéridiniques

carbone	2'	3'	4'	5'	6'	Me
$\delta$ ppm	45.1	126.5	124.4	29.7	42.3	14.0

**TABLEAU 3 :** déplacements chimiques des carbones thiophéniques du composé 2

carbone	2''	3''	4''	5''
$\delta$ ppm	143.6	125.9	122.5	124.7

**TABLEAU 4 : analyses centésimales**

	Théorique			Expérimentale		
	C	H	N	C	H	N
C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> S						
composé 2	73,56	8,81	5,36	73,21	8,82	5,45

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] - P. VINCENT, D. CAVEY, J.-M. KAMENKA, P. GENESTE et M. LAZDUNSKI, *Brain Res.*, 1978, 152, 176.
- [2] - R.S. ZUKIN et S.R. ZUKIN, *Mol. Pharmacol.*, 1981, 20, 246.
- [3] - Y. ITZHAK, J.M. HILLER et E.J. SIMON, *Mol. Pharmacol.*, 1985, 27, 46.
- [4] - R.C. SMITH, H.Y. MELTZER, R.C. ARORA et J.M. DAVIS, *Biochem. Pharmacol.*, 1977, 26, 1435.
- [5] - T.W. VICKROY et K.M. JOHNSON, *Subst. Alcohol Action Mis.*, 1980, 1, 351.
- [6] - S. HOWARD-BUTCHER, R.F. LANE et C.D. BLAHA, dans "Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines : Present and Future Applications", J.-M. KAMENKA, E.F. DOMINO et P. GENESTE, Eds, NPP Books, Ann Arbor, 1983, p. 471.
- [7] - K.M. JOHNSON, T.W. VICKROY, S.M. LEVENTER et L.S. MOK, *ibid.*, p. 505.
- [8] - M.-C. TSAI, E.X. ALBUQUERQUE, R.S. ARONSTAM, A.T. ELDEFRAWI, M.E. ELDEFRAWI et D.J. TRIGGLE, *Mol. Pharmacol.*, 1980, 18, 159.
- [9] - E.X. ALBUQUERQUE, M.C. TSAI, R.S. ARONSTAM, A.T. ELDEFRAWI, M.E. ELDEFRAWI, *Mol. Pharmacol.*, 1980, 18, 167.
- [10] - E.X. ALBUQUERQUE, M.C. TSAI, R.S. ARONSTAM, B. WITKOP, A.T. ELDEFRAWI et M.E. ELDEFRAWI, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, 77, 1224.

[11] - Y. TOURNEUR, G. ROMÉY et M. LAZDUNSKI, *Brain Res.*, 1982, 245, 154.

[12] - J. MARWAHA, M. PALMER, B. HOFFER, R. FREEDMAN, K.C. RICE, S. PAUL et P. SKOLNICK, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*,

[13] - G. RONDOUIN, M.J. DRIAN, R. CHICHEPORTICHE, J.-M. KAMENKA, et A. PRIVAT, *Neurosci. Lett.*, 1988, 91, 199.

[14] - J. VIGNON, R. CHICHEPORTICHE, M. CHICHEPORTICHE, J.-M. KAMENKA, P. GENESTE et M. LAZDUNSKI, *Brain Res.*, 1983, 280, 194.

[15] - J. VIGNON, A. PRIVAT, I. CHAUDIEU, A. THIERRY, J.-M. KAMENKA et R. CHICHEPORTICHE, *Brain Res.*, 1986, 378, 133.

[16] - J.T. WROBLEWSKI, F. NICOLETTI, E. FADDA et E. COSTA, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1987, 84, 5068.

[17] B. MELDRUM, *Trends Neurosci.*, 1985, 8, 47.

[18] - B. MELDRUM, *Chim. Sci.*, 1985, 68, 113.

[19] - R.P. SIMON, J.A. SWAN, T. GRIFFITHS et B.S. MELDRUM, *Science*, 1984, 226, 850.

[20] - B. MELDRUM, *Epilepsia*, 1984, 25, 5140.

[21] - R.C. COLLINS et J.W. OLNEY, *Science*, 1982, 218, 177.

[22] - G. RONDOUIN, I. CHAUDIEU, M. BELAÏDI, H. ALLAOUA, P. N'GOUÉMO, J.-M. KAMENKA, et R. CHICHEPORTICHE, dans "Sigma and Phencyclidine-like Compounds as Molecular Probes in Biology", E.F. DOMINO et J.-M. KAMENKA, Eds, NPP Books, Ann Arbor, 1988, p. 215.

[23] - PARKE DAVIS & C<sup>o</sup> "-1-phenylcyclohexylamines compounds". USA 1963, 3.097.136.

[24] - BRUYLANTS P. "Contribution à l'étude de la réaction des composés organo-magnésiens sur les nitriles". *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1924. 33, 467-468.

[25] - BRUYLANTS P. C"ontribution à l'étude de la réaction des composés organo-magnésiens sur les nitriles". *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1926. 35, 139-154.

[26] - P. GENESTE, P. HERRMANN, J.-M. KAMENKA et A. PONS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, p.1619.

[27] - P. GENESTE, J.-M. KAMENKA, P. HERRMANN et J. MOREAU, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1976, p.116.

[28] - R. ADAMS K.W. BACHMANN L.F. FIESER J.R JOHSON et H.R. SNYDER, dans "Organic Réactions", III, John Wiley, New york, 1947, p.308 et 338.

[29] - M. NAKAGAWA et al, *Sunthesis Communications* July, 1974, p. 510-511.

[30] - BONJOUKLIAN and RUDEN *J. Org. Chem.*, Vol. 42, No. 25, 1977.

[31] - A. FEIGENBAUM et J.-M. LEHN *Bull. Soc. Chim. Fr*, 1973, P.201.

[32] - N.CAMDBELL, "Chemistry of Carbon Compounds", E.H. RODD, Ed., ELSEVIER, AMSTERDAM, 1959., Vol 4A., p.569.

[33] - R.M. RAUDEBAUGH et N.H. CROMWELL, *J. Heter. Chem.*, 1968, 5, 309.

[34] - A. KALIR, H. EDERY, Z. PELAH, D. BALDERMAN et G. PORATH, *J. Med. Chem.*, 1969, 12 (2),473.

[35] - P. GENESTE, P. HERRMANN, J.-M. KAMENKA et A. PONS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, p.1619.

[36] - H. H. WASSERMAN, B. H. LIPSHUTZ, A. TREMPER and J.S. WU, *J. Org. Chem.*, 1981, 46., 2991.

[37] - AMADOU TIDJANI ILAGOUMA, Thèse de doctorat, USTL Montpellier, juillet 1989.

[38] - ALAIN BURGOS, Thèse de doctorat, USTL Montpellier, Octobre 90.