

SYNTHESES DE QUELQUES DERIVES DE LA BENZOTHIOPHENYLCYCLOHEXYLPIPERIDINE SUBSTITUES EN POSITION 3 DU NOYAU PIPERIDINIQUE

Amadou Tidjani ILAGOUMA¹, Issiaka BOUKARI², Jean Marc KAMENKA³

¹Département de Chimie, Faculté des Sciences BP 10662, Université Abdou Moumouni

²Département de Chimie, Ecole Normale Supérieure, Université Abdou Moumouni

³Laboratoire de Chimie thérapeutique, ENSC, 8 rue de l'école normale Montpellier.

(Reçu le 18/04/2004 - Accepté après corrections le 21/05/2006)

Summary: Benzothiophenylcyclohexylpiperidin (BTCP) is an arylcyclohexylamin which aromatic part is constituted of a benzothiophenic nucleus, by this fact it shows a high affinity for the dopaminergic system (1,2). To reach highly selective molecules a development of Benzothiophenylcyclohexylpiperidin is tempted by introducing some type CH₃, CH₂OH, CH₂X substituents at piperidin position 3. This position is chosen because of a possible receptor sensibility to the enantiomeric phenomenon.

Key words: Benzothiophenylcyclohexylpiperidin, dopaminergic system, enantiomeric phenomenon, organic synthesis, NMR ¹³C.

I – INTRODUCTION

Les arylcyclohexylamines s'obtiennent généralement par la réaction de BRUYLANTS qui résulte de l'action d'un réactif de GRIGNARD sur un α-aminonitrile. La réaction conduit à la substitution du groupe CN et non à la formation d'une cétimine comme on pourrait le supposer [3-9].

dopaminergique au phénomène d'énantiomérie.

II – SYNTHESES

Comme indiqué plus haut la synthèse de la benzothiophenylcyclohexylpiperidine (BTCP) se fait par l'action d'un réactif de Grignard sur un α-aminonitrile. Ces deux réactifs vont d'abord être préparés.

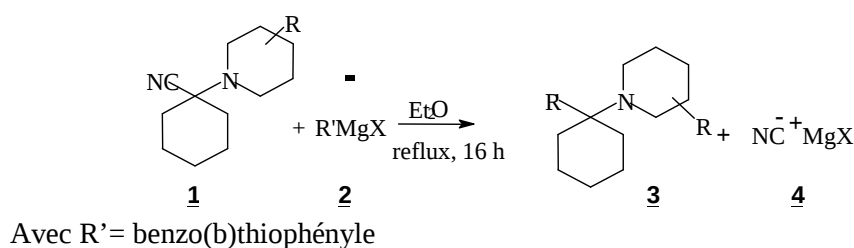


Figure 1

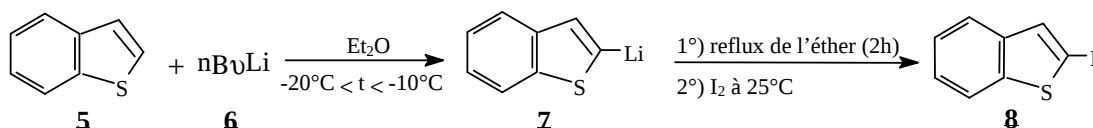


Figure 2

2.1 Synthèse de l'iodo-2 benzo (b) thiophène

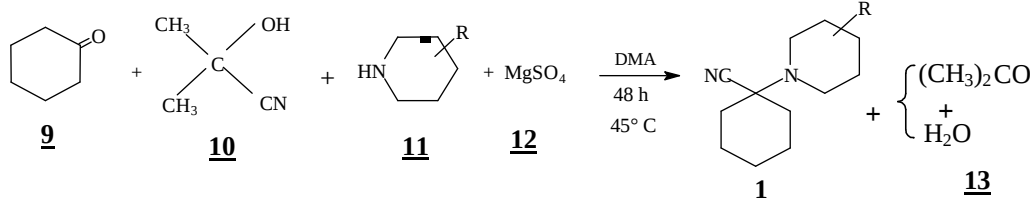
Le dérivé iodé en position 2 du benzo (b) thiophène est accessible après métallation de la position considérée. Le réactif de métallation utilisé est le n-butyllithium ^[10]. On fait ensuite réagir de l'iode sur l'organolithien ainsi obtenu pour former le produit iodé recherché ^[11,12] schéma 2.

Le rendement de la réaction dépend de la température : il est de 40% pour une température comprise entre 0°C et 5°C ^[13] et de 80% à environ - 20 °C.

La réaction est régioselective et place de façon prépondérante l'iode en position 2 du benzo (b) thiophène **8**.

2.2 Synthèse de l'α- aminonitrile

L'α-aminonitrile est obtenu par une variante de la réaction de STRECKER, en milieu anhydre ^[14,15].

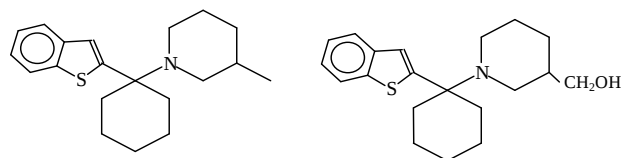


Avec R= CH₃ ou CH₂OH

Figure 3

Dans cette réaction la cyclohexanone **9** réagit avec la cyanidrine **10** et la pipéridine **11** en présence de MgSO₄ pour conduire au composé **13** ; le solvant de réaction est le DMA (diméthylacétamide).

Les composés **3a** et **3b** ont été obtenus par l'action de l'iodure de benzothiophenylmagnésium respectivement sur le cyano-1 ((méthyl-3 pipéridino)-1)-1 cyclohexane et sur le cyano-1 ((hydroxyméthyl-3 pipéridino)-1)-1 cyclohexane avec respectivement 87,5 % et 38% de rendement.



composé **3a** (Rdt : 87%)
composé **3b** (Rdt : 38%)

Figure 4 : dérivés de la BTCP

2.3 Synthèse de dérivés halogénés à partir du composé 3b

Elle consiste en la substitution de l'hydroxyle (OH) du composé **3b**, par l'iode, le chlore, ou le brome afin d'étudier l'effet de l'halogène sur l'activité biologique. Cet halogène donne, par ailleurs, la possibilité d'introduire de nouveaux substituants. Le dérivé iodé une fois marqué à l'iode 125 permettrait l'étude de la fixation des dérivés de la benzothiophenylcyclohexylpiperidine

2.3.1 Dérivés bromés ou chlorés

Le bromure de thionyle ou le chlorure de thionyle ont été utilisés pour transformer l'alcool primaire (composé **3b**) en dérivé halogéné correspondant.

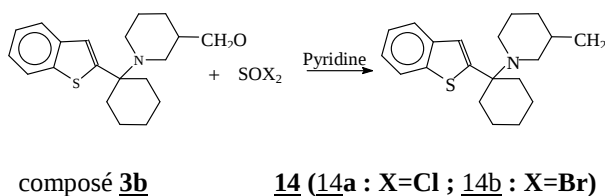


Figure 5

(chlorure ou bromure) sur l'alcool primaire **3b** conduit au dérivé halogéné correspondant ; les rendements sont respectivement : 32% et 41%.

3.2.2 Dérivé iodé

Le dérivé iodé **14c** s'obtient par la réaction de JUNG et ORNSTEINEN^[16] ; elle se fait à 40°C et le rendement est de 26 % (schéma 6).

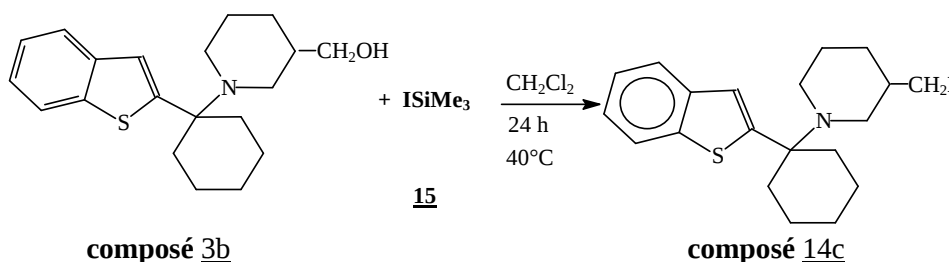


Figure 6

III. ETUDE DES STRUCTURES PAR RMN DU CARBONE 13

Les spectres ont été enregistrés sur les formes chlorhydratées des composés car les arylcyclohexylamines protonées sont pratiquement des anancromères (conformations figées) à aromatique axial. Cette homogénéité coformationnelle, sous forme protonée, permet des attributions sans erreurs alors que sous forme non protonée, l'équilibre conformationnel fait apparaître les signaux comme la moyenne pondérée des déplacements chimiques dans les deux conformations possibles^[19,20,21].

La numérotation des carbones est indiquée sur la figure et les déplacements chimiques sont portés dans le tableau selon la technique de modulation de J (J MOD), obtenue par séquence d'échos de spin irradiation séquentielle des protons, permettant une séparation par paire de CH₃/CH et CH₂/C évitant ainsi deux enregistrements l'un en irradiation large bande, l'autre en irradiation hors résonance.

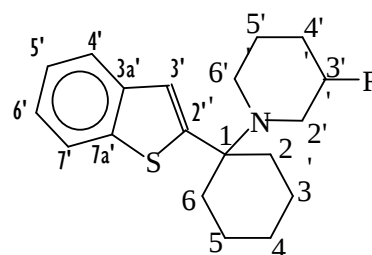


Figure 7 : numérotation des atomes des carbones cyclohexaniques et pipéridiniques

TABLEAU I: comparaison des déplacements chimiques des carbones cyclohexaniques des composés **14a**, **14b** et **14c** avec ceux du composé **3a**

composé	N° carbone cyclohexanique					
	1	2	3	4	5	6
3a	69,7	33,1	23,1	23,9	23,1	33,1
14a	70,2	33,0	23,0	23,7	23,0	33,0
14b	70,1	32,9	23,0	23,7	23,0	32,9
14c	70,3	33,0	23,1	23,8	23,1	33,0

Il apparaît que les déplacements chimiques sont comparables à ceux de la littérature^[17].

Les déplacements chimiques des carbones du noyau aromatique ne sont pas affectés par les atomes d'halogène introduits au niveau du noyau pipéridinique.

TABLEAU III: comparaison des déplacements chimiques des carbones pipéridiniques des composés **14a**, **14b** et **14c** avec ceux du composé **3a**

composé	N° carbone pipéridinique					
	2''	3''	4''	5''	6''	CH ₂
3a	53	28,7	31,0	22,6	46,8	19,3
14a	49,3	34,7	26,1	21,8	47,3	47,3
14b	50,3	34,1	27,7	21,7	46,7	36,1
14c	52,2	33,5	29,3	21,7	46,8	10,1

TABLEAU II : comparaison des déplacements chimiques des carbones du noyau aromatique du composé **3a**

Composé	N° carbone aromatique							
	2'	3'	4'	5'	6'	7'	3a'	7a'
3a	136,9	127,3	124,4	125,8	125,0	122,2	138,8	139,9
14a	136,0	127,2	124,7	126,0	124,7	125	139	140
14b	135,7	126,8	125,3	126,4	125,0	122	136	137
14c	136,3	127,5	125,4	126,0	125,0	125,5	139	140

Les spectres des trois dérivés halogénés ont été comparés au dérivé méthylé **3a**. On note tout d'abord que les déplacements chimiques du groupe méthylène porteur de l'halogène évolue très précisément de la manière prévue par les données de la littérature ^[18] à savoir, le blindage progressif de Cl à I qui suit l'électronégativité des substituants. Les deux carbones pipéridiniques en position γ par rapport à l'halogène, sont progressivement déblindés en fonction de l'électronégativité de l'halogène.

IV- CONCLUSION

La synthèse du composé **3b** (hydroxyméthyl-3 pipéridine) a permis d'atteindre la série de dérivés halogénés (Cl, Br, I) **14a**, **14b**, **14c**, à partir desquels d'autres substitutions sont encore possibles. L'identification de tous les composés a été facilitée et simplifiée par l'utilisation de la RMN du ^{13}C en raison de la similitude, sur ce plan, avec les spectres des séries précédemment étudiées phénylcyclohexylpiperidine (PCP), thiénylcyclohexylpiperidine (TCP) et benzothiophenylcyclohexylpiperidine (BTCP).

V- PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres du ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil BRUCKER WP 80 DS, à la fréquence de 20,147 MHz, travaillant en transformée de Fourier. Les spectres du protons ont été enregistrés sur un appareil BRUCKER WP 60 travaillant en onde

continue, à la fréquence de 60 MHz. Les spectres GC/MS ont été réalisés sur un appareil HEWLETT PACKARD 5890 équipé d'un calculateur 9825 B.

Mode opératoire

Jodo-2 benzo (b) thiophène

100 g (0, 75 mole) de thianaphtène dans 150 ml d'éther anhydre sont introduits dans un tricol de deux (2) litres équipé d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant muni d'une garde à chlorure de calcium et de thermomètre.

La solution maintenue à - 20 °C est agitée en permanence sous un courant d'azote. Par l'ampoule à brome on y ajoute goutte à goutte 600 ml d'une solution 1,6 M de n-butyllithium dans l'hexane. La solution devient progressivement rouge clair.

L'ensemble est porté au reflux de l'éther pendant deux (2) heures et on ajoute lentement 200 g (0,78 mole) d'iode dissous dans 500 ml d'éther. Quand l'addition est terminée on chauffe au reflux de l'éther pendant 30 mn.

Le milieu réactionnel refroidi est mis dans une ampoule à décanter et lavé avec une solution de NaOH à 10 % (200 ml x 2) puis avec une solution de thiosulfate de sodium 10 % (200 ml x 1).

La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite pour obtenir 190 g d'un résidu marron qui, après recristallisation dans l'hexane (ou filtration rapide sur alumine 90 Merck à l'aide de l'éther de pétrole pour éluant) donne 152,13 g d'iodo-2 benzo (b) thiophène (Rdt = 80%).

Point de fusion : 64-65 ° C (littérature 63,5- 65° C (11,12)). GC/MS : 100-250 ° C (en raison de 20 ° C mn), m/e= 259,90 RT = 6,40 mn.

Analyse centésimale

	C	H
Calculé	36,92	1,92
Trouvé	36,69	1,84

cyano-1 ((hydroxyméthyl-3 pipéridino)-1)-1 cyclohexane

On mélange 8,83 g (0,09 mole) de cyclohexanone, 7,66 g (0,09 mole) d'acétone cyanhydrine, 32,4 g (0,27 mole) de MgSO₄ (séché) avec 20,7 g (0,18 mole) d'hydroxyméthyl-3 pipéridine et 10 ml de DMA. On agite à 45° C pendant 48 h. Le milieu réactionnel est versé dans un grand volume d'eau et de glace et est agité fortement pendant 30 mn. On extrait à l'éther (3 x 250 ml), sèche (Na₂SO₄) et évapore sous pression réduite pour obtenir 19 g d'un résidu solide jaunâtre. Trois (3) cristallisations successives dans l'éthanol donnent 15 g (38%) de cristaux incolores fondant à 94-95° C (IR vers 2200 cm⁻¹, GC/MS: 100-250° C (20° C/mn) RT =8,14 mn, m/e 222,15).

(benzo(b)thiophényl-2)-1 ((hydroxyméthyl-3 pipéridino)-1)-1cyclohexane (composé 2)

On prépare, dans 100 ml d'éther anhydre, le réactif de Grignard résultant de l'action de 12,5 g (0,048 mole) de iodo-2 benzo(b)thiophène sur 1,7 g (0,07 mole) de magnésium en tournures. On y ajoute, lentement, 5,4 g (0,024 mole) de composé **3a** dissous dans 50 ml d'éther anhydre. On agite 16 h au reflux. Le milieu réactionnel est traité avec une solution saturée de NH₄Cl, puis, après décantation, on extrait les eaux à l'éther (3 x 100 ml). Les phases étherées réunies sont extraites avec une solution aqueuse de HCl 20% (2 x 100 ml). Les eaux acides sont neutralisées par NH₄OH 20%, extraites à l'éther (3 x 70

ml); les phases étherées rassemblées et séchées sur Na₂SO₄, sont évaporées sous pression réduite. On obtient 6 g de résidu huileux jaunâtre. Ce dernier est chromatographié sur alumine Merck (activité 2-3) avec comme éluant un mélange d'éther et d'éther de pétrole (90/10 v/v). On obtient 5 g (63%) d'un produit huileux (jaune claire) qui précipite lentement en cristaux incolores (point de fusion : 102-103° C). GC/MS de la base: 50-250° C (20° C/mn) RT = 17,28 mn, m/e 329,15.

(benzo(b)thiophényl-2)-1 ((bromométhyl-3 pipéridino)-1)-1 cyclohexane

3,6 g (0,017 mole) de bromure de thionyle dissous dans 2 ml de chlorure de méthylène sont additionnés très lentement (avec évacuation ou piège de gaz acides) à une solution de 5,7 g (0,017 mole) de composé 3b dans 5 ml de chlorure de méthylène sous agitation. Le mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante puis on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'éther, lavé avec HCl 10% (2 x 200 ml). La phase aqueuse est neutralisée par NH₄OH 20%, extraite à l'éther (2 x 70 ml), puis au chlorure de méthylène (70 ml). Après réunion et séchage (Na₂SO₄), les phases organiques sont évaporées sous pression réduite pour fournir un résidu huileux brunâtre de 3 g. Celui-ci est purifié par flash chromatographie sur silice, dans l'éther de pétrole, pour donner 2,7 g (41%) d'huile incolore. 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 178-179° C (analytiquement pur) (GC/MS de la base: 100-250° C (20° C/mn) RT = 16,42 mn, m/e 391,5 et 393,05).

(benzo(b)thiophényl-2)-1 ((iodométhyl-3 pipéridino)-1)-1 cyclohexane (composé 14c)

A 2 g (0,006 mole) de composé **3b** et 10 ml de chlorure de méthylène, on ajoute

lentement sous agitation et en atmosphère d'azote, 4,86 g (0,024 mole) d'iodure de triméthylsilane **15**. Le mélange est porté, sous agitation, à 40° C pendant 24 h, refroidi et versé dans une solution froide de bisulfite de sodium puis extrait au chlorure de méthylène (3 x 30 ml). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous vide pour donner 1,2 g de résidu huileux brunâtre. Celui-ci est purifié par chromatographie sur alumine Merck (activité 2-3) dans un mélange d'éther de pétrole et d'éther (90/10 v/v) pour donner 0,7 g (18%) d'un produit huileux claire. 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 155-156° C (analytiquement pur) (GC/MS de la base: 100-250° C (20° C/mn) RT = 19,07 mn, m/e 439).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. VIGNON, C. CERRUTI, I. CHAUDIEU, V. PINET, M. CHICHEPORTICHE, 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. 199.
- [2] BOUKARI Issiaka, thèse de doctorat, USTL Montpellier, juin 1999.
- [3] C. CHAUVIERE, B. TCHOUBAR et Z. WELVART, Bull. Soc. Chim. Fr., (1963), p. 1428.
- [4] J. ALLEON et Z. WELVART, Bull. Soc. Chim. Fr., (1965), p.1247.
- [5] M. MOUSSERON, J.M. BESSSIERE, P. GENESTE et C. MARTHY, Bull. Soc. Chim. Fr., (1968), p. 4235.
- [6] M. MOUSSERON, J.M. BESSSIERE, M. BOINAY, P. GENESTE, J.- M. KAMENKA et A. STENGER, Bull. Chim. Ther. (1968), n° 4, p. 241.
- [7] V.H. MADDOX, E.F. GODEFROI et R.F. PARCELL, J. Med. Chem., (1965) 8, 230.
- [8] M. MOUSSERON, J.C. CROUZET, J.-M.KAMENKA et A. STENGER, Bull. Chim. Ther., (1966) 5-6, 288.
- [9] A. KALIR, H. EDERY, Z. PELAH , D. BALDERMAN et G. PORATH, J. Med. Chem., (1969), 12 (2),473.
- [10] H. GILMAN et D.S. MELSTROM, J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 1655.
- [11] D.A.SHIRLEY, M.D. CAMERON, J. Amer. Chem. Soc., (1952), 74, 664.
- [12] Meyers and Avila, Tetrahedron Lett, (1980) 21, 3335,.
- [13] BARTLETT and HERBARNDSON, J. Amer. Chem. Soc., (1952) 74, 5971
- [14] P. GENESTE., J.-M.KAMENKA et P. DESSAPT, Bull. Soc. Chim. Fr., (1980) 34, 187.
- [15] P. DESSAPT, Doctorat 3ème cycle. USTL. Montpellier, 1977
- [16] M.E. JUNG et P.L. ORNSTEIN, Tetrahedron Lett., (1977) 31, 2659.
- [17] A.T. ILAGOUMA, J.-M. KAMENKA. J. Soc. Ouest-Afr. Chim. (2002) 013; (75-87)
- [18] K. HANS-OTTO, B. STEFAN et B. SEIGMAR, Carbon-13 NMR Spectroscopy, John Wiley & Sons edition, 1988, p.112.
- [19] Johnstone M., Evans V. et Baigel S., Br. J. Anaesth., (1959) 31, 433
- [20] Greifestein F. E., Devault M., Yoshitake J. et Gajewski J. E., Anesth. Analg., (1958) 37, 283
- [21] Domino E.F., Chodoff P. et Corssen G., Fed. Proc., (1965) 24, 268