

## SYNTHESE ET CARACTERISATION DE NOUVEAUX DERIVES THIOPHENIQUES

Chiraz YOUSSEF <sup>a</sup>, Hamed BEN AMMAR <sup>a,b</sup>, Mohamed Lotfi EFRIT <sup>c</sup>,  
Azaiez BEN AKACHA <sup>c</sup>, Ridha BEN SALEM <sup>a\*</sup>

*a* : Laboratoire de Chimie Organique Physique (UR11ES74), Faculté des Sciences de Sfax, 3038 Sfax, Tunisie

*b* : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (UR11ES74), Faculté des Sciences de Gabès, 6072 Gabès, Tunisie

*c* : Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique (UR11ES20), Faculté des Sciences de Tunis, Université de Tunis El Manar, Campus Universitaire, 2092 El Manar, Tunisie

(Reçu le 28 Mars 2012, accepté le 15 Mai 2012)

**RESUME** : La réactivité du benzoxazol-2-ylacétonitrile **1** a été étudiée en faisant réagir les thioisocyanates avec le chlorure d'acétonitrile pour accéder à des thioamides **2**, dérivés benzoxazolylcyanothioacétonitrile **3** et des thiophènes **4**. L'identification des structures de différents produits obtenus a été élucidée par RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C).

**Mots clés**: Benzoxazol-2-ylacétonitrile, isothiocyanate, thiophènes, thioamides,

**ABSTRACT**: The reactivity of benzoxazol-2-cyanométhyle **1** has been studied by the reaction with thioisocyanates and chloro-acetonitrile to access thioamides **2**, benzoxazolylcyanothioacétonitrile **3** and thiophènes **4**.

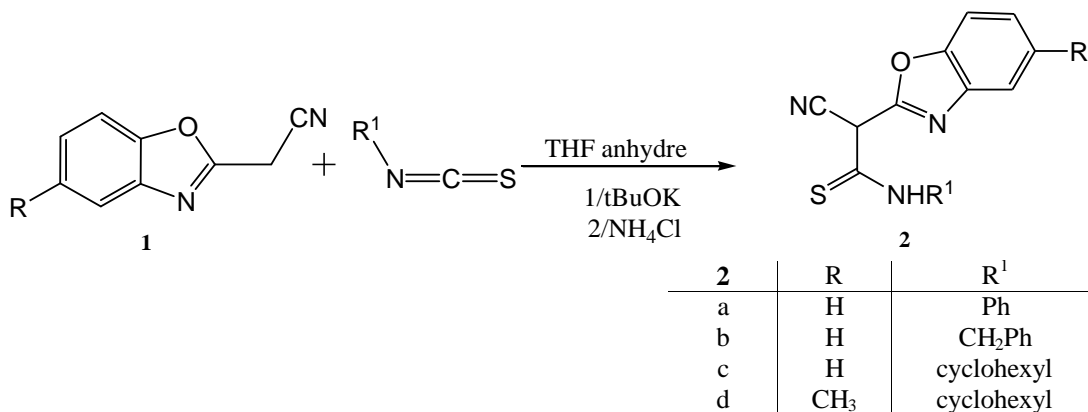
**Keywords**: Benzoxazole-2-cyanométhyle, thioisocyanate, thiophènes, thioamides,

### INTRODUCTION

Le benzoxazol-2-ylacétonitrile constitue un précurseur de base d'une gamme très variée de composés hétérocycliques [1]. Les dérivés benzoxazoles suscitent un grand intérêt dans la communauté scientifique à cause de leurs activités biologiques et pharmacologiques [2-5]. Ils possèdent une activité anti-tumorale [6-7], anticancéreuse [8], antivirale [9-10] et antimicrobienne [11-12]. D'autre part, ils trouvent des applications diverses dans l'industrie du plastique [13], du textile [14], et des colorants [15].

Ce travail est une contribution à la synthèse de nouveaux dérivés benzoxaliques dans le but d'accéder à la synthèse des thiophylbenzoxazoles pouvant être doués des propriétés biologiques intéressantes.

### RESULTATS ET DISCUSSION



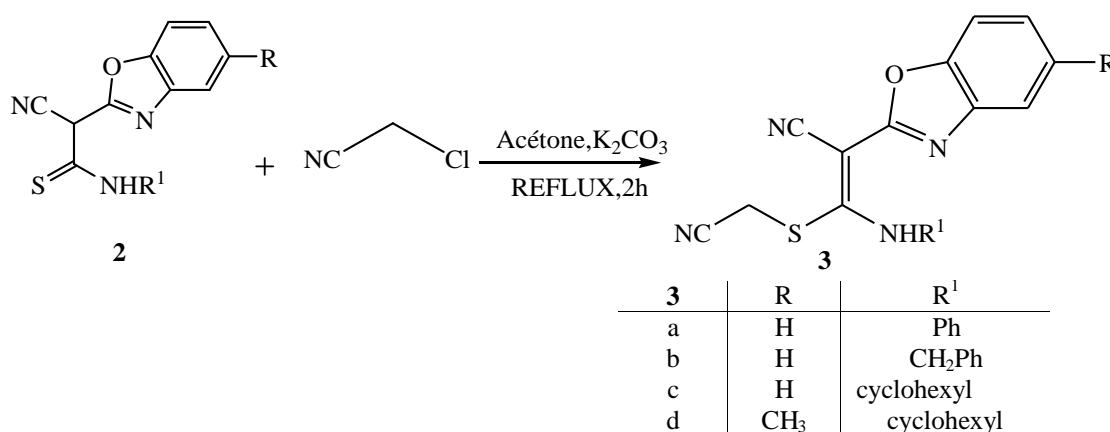
\* Correspondant, e-mail : ridha.bensalem@voila.fr

### Schéma 1

La condensation du benzoxazol-2-yl acétonitrile **1** avec une série de thioisocyanates est réalisée à température ambiante dans le THF anhydre et en présence de tertio-butyl de potassium. Après traitement du mélange réactionnel par une solution saturée de chlorure d'ammonium, on isole des dérivés benzoxazolylcyanothioacétamides **2** (Schéma 1).

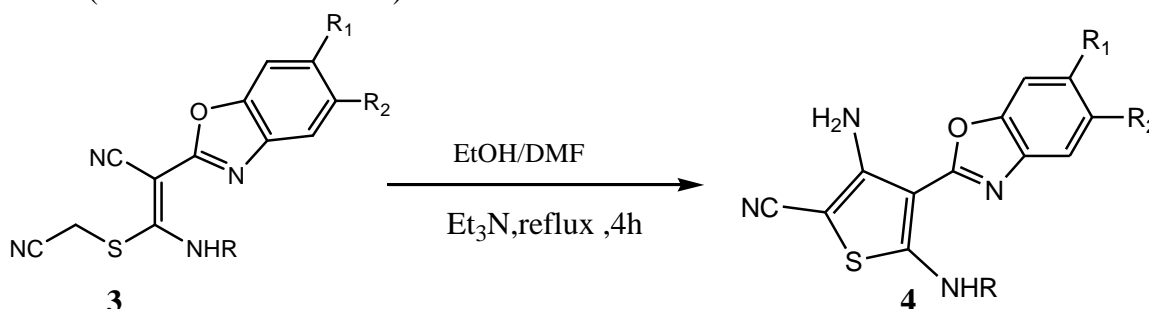
Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  des composés **2** visualisent l'apparition d'un signal large vers 7,2 ppm attribuable au proton mobile  $-\text{NH}$ . En RMN  $^{13}\text{C}$ , nous relevons en particulier la présence d'un signal vers 184 ppm attribuable au carbone  $\text{C}=\text{S}$ .

Les benzoxazolylcyanothioacétamides **2** réagissent sous reflux d'acétone anhydre et en présence de carbonate de potassium avec le chloro acétonitrile. Cette réaction conduit exclusivement à la formation des sulfures **3** (schéma 2).



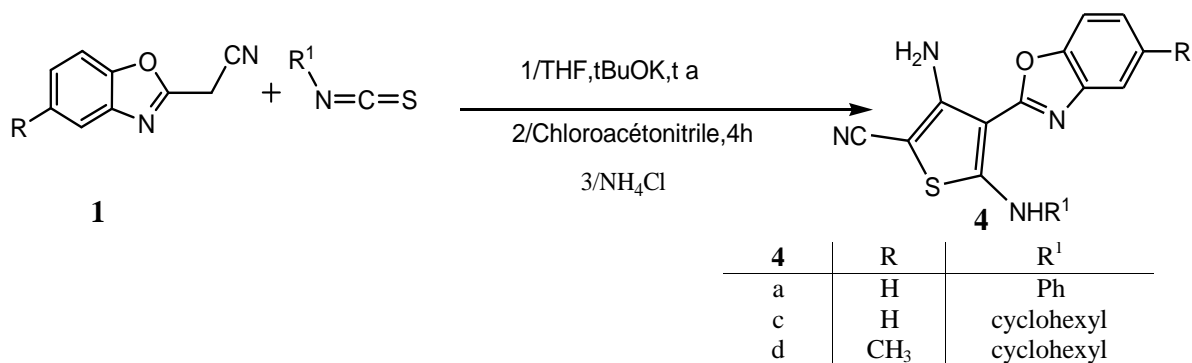
### Schéma 2

Les dérivés benzoxazolyl cyanothioacétonitriles **3** se cyclisent, dans un mélange éthanol DMF et en présence d'une quantité catalytique de la triéthylamine, selon une réaction de Thorper-Ziegler impliquant l'attaque des hydrogènes relatifs au carbone du groupement  $-\text{SCH}_2-$  sur la fonction nitrile (Schéma 3 : Méthode A).



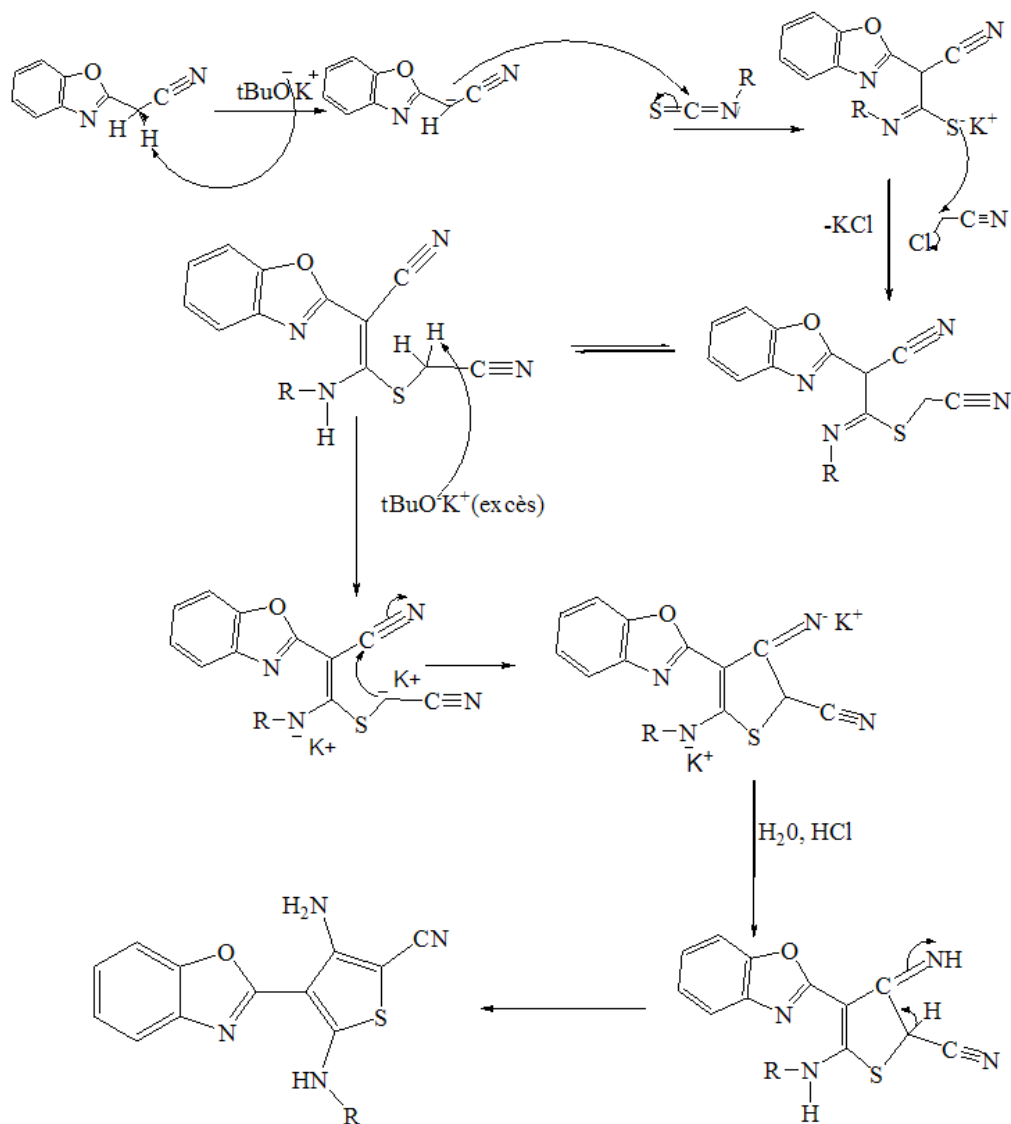
**Schéma 3** (Méthode A): Synthèse de nouveaux thiophènes **4** à partir des dérivés benzoxazolyl cyanothioacétonitriles **3**

Dans l'optique d'appliquer un concept de la chimie verte dans ce travail en limitant les étapes d'obtention des dérivés thiophéniques, nous avons procédé à la condensation du benzoxazole et des thioisocyanates sans chercher à isoler les produits intermédiaires **2** et **3** (Schéma 4 : Méthode B).



**Schéma 4** (Méthode B) : Synthèse de nouveaux thiophènes **4** à partir du benzoxazol-2-ylacétonitrile **1**

Le mécanisme plausible de cette réaction peut être schématisé de la manière suivante :



**Schéma 5** : Mécanisme d'obtention des thiophènes

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  des composés **4** montrent l'apparition d'un signal large vers 3.1 ppm attribué à une liaison hydrogène de type NH-N, ou NH-O qui s'établit entre l'hydrogène porté par l'azote et le doublet de l'azote ou de l'oxygène du cycle benzoxazolique.

Dans le but de vérifier cette hypothèse et de confirmer la structure proposée au produit **4c**, nous avons fait appel à la diffraction des rayons X. Ces analyses montrent une parfaite concordance avec la structure proposée et révèlent l'existence d'une liaison hydrogène.

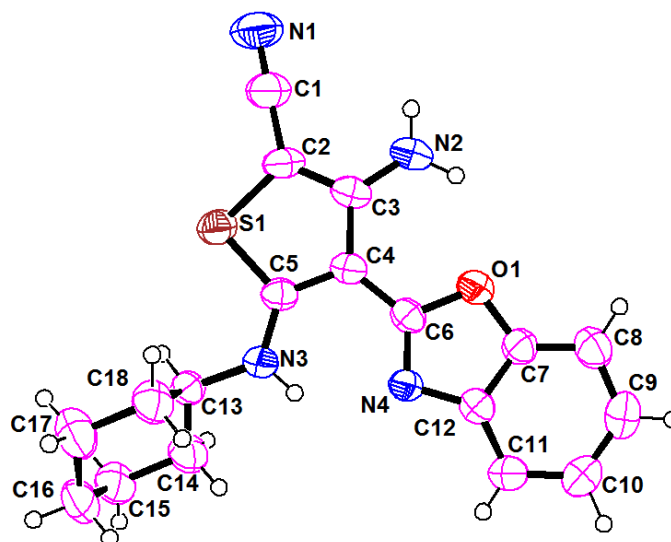


Figure 1: Structure ORTEP du composé **4c**

Le composé **4c** cristallise dans le système monoclinique. Les paramètres de la maille sont :  $a = 24,270(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 6,193(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 23,578(5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 107,554(5) \text{ \AA}$ ,  $V = 3379(3) \text{ \AA}^3$  et  $Z = 8$ .

## CONCLUSION

La grande potentialité du benzoxazole **1** a donné l'accès, en premier lieu, à la synthèse de nouveaux dérivés benzoxazolyl cyano thioacétamides **2**, dérivés benzoxazolyl cyanothioacétonitriles **3** et en deuxième lieu à la formation des dérivés thiophéniques **4** comportant le motif benzoxazole. L'arylation des thiophènes par activation de la liaison C-H permettra l'accès à de nouveaux hétérocycles.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique pour leur soutien financier.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### 1. Appareillage

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un spectrographe BRUKER AC 300. Les déplacements chimiques exprimés en p.p.m sont comptés positivement par référence au T.M.S. Les constantes de couplages sont exprimées en Hz.

### 2. Mode opératoire

#### 2.1. Synthèse des benzoxazolylcyanothioacétamides **2**

Dans un ballon on introduit 25 mmol de  $t\text{-BuOK}$ , 30 mL de THF anhydre et 22 mmol de benzoxazole. Après une heure d'agitation, on ajoute 22 mmol d'isothiocyanate goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite acidifié par une solution saturée en  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le produit **2** qui précipite, est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

**❖ 2a: 2-(Benz[d]oxazol-2-yl)-2-cyano-N-phényléthanethioamide**

Rdt%=75%; R.M.N.<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ ( ppm ) : 6,97-7,01 (s, 1H, NH); 7, 28-7,40 (m, 7H, CH<sub>ar</sub>); 7,64-7,71(m, 2H, CH<sub>ar</sub>); RMN<sup>13</sup>C: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ( ppm ) : 63,9 (CH-CN); 111,3; 124,6; 125,7; 140,7; 127,3; 127,7 et 128,9 (CH aromatiques); 117,2 (C≡N); 137,4; 148,2 et 155,5 (C<sub>q</sub>); 166,5 (C=N); 184,9 (C=S).

**❖ 2b : 2-(Benz[d]oxazol-2-yl)-N-benzyl-2-cyanoéthanethioamide**

Rdt%=78%; R.M.N.<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ ( ppm ) : 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 6,99-7,02 (s, 1H, NH); 7,25-7,42 (m, 7H, CH<sub>ar</sub>); 7,66-7,73(m, 2H, CH<sub>ar</sub>); RMN<sup>13</sup>C: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ( ppm ) : 50,4 (CH<sub>2</sub>-Ph); 64,3 (CH-CN); 111,1; 124,6; 125,2; 140,4; 127,6; 127,9 et 128,9 (CH aromatiques); 117,2 (C≡N); 137,4; 148,2 et 155,5 (C<sub>q</sub>); 166,3 (C=N); 184,4 (C=S).

**❖ 2c : 2-(Benz[d]oxazol-2-yl)-2-cyano-N-cyclohexyléthanethioamide**

Rdt%=94%; R.M.N.<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ ( ppm ) : 1,34-1,50 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1,63-1,68 (m, 1H, CH); 1,75-1,81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,06-2,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,99-7,02 (m, 1H, NH); 7,26-7,35 (m, 3H, CH<sub>ar</sub>); 7,43-7,46 (m, 1H, CH<sub>ar</sub>).RMN<sup>13</sup>C: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ( ppm ) : 24,8; 25,5 et 32,1 (CH<sub>2</sub> cyclohexyle); 53,3 (CH cyclohexyle); 67,5 (CH-CN); 111,0; 111,8; 124,7 et 125,9 (CH aromatiques); 116,4 (C≡N); 128,4; 145,9 (C<sub>q</sub> aromatique); 166,2 (C=N); 184,8 (C=S).

**❖ 2d :2-Cyano-N-cyclohexyl-2-(5-méthylbenzo[d]oxazol-2-yl)éthanethioamide**

Rdt%=87% , R.M.N.<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ ( ppm): 1,34-1,50 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1,63-1,68 (m, 1H, CH); 1,75-1,81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,06-2,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,44 (s, 3H, p-CH<sub>3</sub>); 6,97-7,14 (m, 3H, CH<sub>ar</sub> et NH); 7,30 (s, 1H, CH<sub>ar</sub>).RMN<sup>13</sup>C: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ( ppm ) : 21,6 (CH<sub>3</sub>-); 24,8; 25,5 et 32,1 (CH<sub>2</sub> cyclohexyle); 53,2 (CH cyclohexyle); 67,4 (CH-CN); 110,4; 112,1 et 125,3 (CH aromatiques); 116,4 (C≡N); 128,4; 136,2; 144,2 et 153,5 (C<sub>q</sub> aromatique); 166,3 (C=N); 184,3 (C=S).

**2.2- Synthèse des dérivés benzoxazolylcyanothioacétonitriles 3**

Dans un ballon on met 10 mmol du produit **2**, 10 mmol de carbonate de calcium, 10 mmol de chloroacétonitrile et 20mL d'acétone; on porte le mélange à reflux pendant 2h, puis on le laisse refroidir. Le solide **3** ainsi récupéré est recristallisé dans l'éthanol.

**❖ 3a: 2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)-2-cyano-N-phényléthanethioamide**

Rdt%=75%; R.M.N.<sup>1</sup>H (DMSO, 300MHz) : δ ( ppm) : 6,98(s, 2H, CH<sub>2</sub>-CN); 7, 28-7,40 (m, 7H, CH<sub>ar</sub>); 7,64-7,71(m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 8,97 (s, 1H, NH); RMN<sup>13</sup>C: (75 MHz, DMSO) : δ ( ppm ) : 59,2 (CH<sub>2</sub>-CN); 90,6 (C-CN); 111,3; 124,6; 125,7; 140,7; 127,3; 127,7 et 128,9 (CH aromatiques); 117,1 (C≡N); 137,4; 148,2 et 155,5 (C<sub>q</sub>); 159,9 (=C-S); 164,5 (C=N).

**❖ 3b: 2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)-3-benzylamino (cyanométhylthio) acrylonitrile**

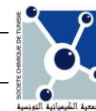
Rdt%=87%. R.M.N.<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ ( ppm ) : 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 7,06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CN); 7,25-7,42 (m, 7H, CH<sub>ar</sub>); 7,66-7,73(m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 9,15 (s, 1H, NH).  
RMN<sup>13</sup>C: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ( ppm ) : 50,4 (CH<sub>2</sub>-Ph); 59,4 (CH<sub>2</sub>-CN); 91,3 (C-CN); 111,1; 124,6; 125,2; 140,4; 127,6; 127,9 et 128,9 (CH aromatiques); 117,2 et 118,6 (C≡N); 137,4; 148,2 et 155,5 (C<sub>q</sub>); 159,8 (=C-S); 162,6(C=N).

**❖ 3c: 2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)-3-(cyanométhylthio)-3-(cyclohexylamino)acrylonitrile**

Rdt%=82%.R.M.N.<sup>1</sup>H (DMSO, 300MHz) : δ ( ppm ) : 1,24-1,43 (m, 7H, CH<sub>2</sub>); 1,50-1,73 (m, 2H, CH); 1,79-1,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CN); 7,32-7,34 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7,64-7,70(m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 8,69 (s, 1H, NH). RMN<sup>13</sup>C: (75 MHz, DMSO) : δ ( ppm ) : 24,3; 25,2 et 32,1 (CH<sub>2</sub> cyclohexyle); 56,6 (CH cyclohexyle); 59,0 (CH<sub>2</sub>-CN); 90,8 (C-CN); 111,2; 124,6; 125,2; 140,0 (CH aromatiques); 117,4 et 118,6 (C≡N); 148,1 et 155,4 (C<sub>q</sub>); 160,0 (=C-S); 161,3 (C=N).

**❖ 3d:3-(Benzylamino)-3-(cyanométhylthio)-2-(5-méthylbenzo[d]oxazol-2-yl)-acrylonitrile**

Rdt%=75%.R.M.N.<sup>1</sup>H (DMSO, 300MHz) : δ ( ppm ) : 2,49 (s, 3H, p-CH<sub>3</sub>); 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 7,07-7,16 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7,19-7,32 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7,51-7,46(m, 4H, CH<sub>ar</sub> et NH<sub>2</sub>); 7,59 (d, 1H, J = 8.10 Hz, CH<sub>ar</sub>); 9,14 (s, 1H, NH).RMN<sup>13</sup>C: (75 MHz, DMSO) : δ ( ppm ) : 21,4 (CH<sub>3</sub>-); 59,1 (CH<sub>2</sub>-CN); 91,3 (C-CN); 110,6; 125,5; 140,4; 127,7; 127,9 et 129,0 (CH aromatiques); 117,2 et 118,6 (C≡N); 134,6, 137,4, 148,2 et 155,5 (C<sub>q</sub>); 159,8 (=C-S); 162,6(C=N).



### III.1.3 Synthèse des dérivés thiophéniques 4

\*Méthode A. À une suspension froide de <sup>t</sup>BuOK (11 mmol) dans le THF anhydre (30 mL), on ajoute le benzoxazole (10mmol) suivi de l'isothiocyanate (10 mmol). Le mélange est agité durant une nuit à la température ambiante puis traité avec du chloroacétonitrile (10 mmol); l'agitation continue pendant 4h. Le mélange est ensuite acidifié ce qui donne naissance au produit désiré.

\*Méthode B. L'intermédiaire acyclique **3** est porté sous reflux (1 mmol) pendant 2 h dans un mélange éthanol (10 mL) /DMF (10 mL) et en présence de TEA (4 gouttes). Le mélange réactionnel refroidit, fournit le composé **4**.

#### ❖ **4a: 3-Amino-4- benzo[d]oxazol-2-yl-5-(phénylamino) thiophène-2-carbonitrile**

Rdt%==55%; R.M.N.<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ ( ppm) : 5.66 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,39-7.46 (m, 7H, CH<sub>ar</sub>); 7,48-7,59(d, 1H, CH<sub>ar</sub>); 7,61-7,73(d, 1H, CH<sub>ar</sub>); 9,71 (s, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ( ppm) : 111,3; 124,6; 125,7; 140,7; 127,3; 127,7 et 128,9 (CH<sub>aromatiques</sub>); 117,3 (C≡N); 61,9; 91,6; 137,4; 140,6; 148,2 et 155,5; 160,3 (C<sub>q</sub>); 166,5 (C=N).

#### ❖ **4c: 3-Amino-4- benzo[d]oxazol-2-yl-5-(cyclohexylamino) thiophène-2-carbonitrile**

Rdt%t=53%.R.M.N.<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ ( ppm) : 1,34-1,49 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1,56 -1.61 (m, 1H, CH); 1,74-1,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,02-2,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,55 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,18-7,28 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7,41-7,44 (m, 1H, CH<sub>ar</sub>); 7,53-7,56 (m, 1H, CH<sub>ar</sub>); 9,68 (s, 1H, NH).RMN <sup>13</sup>C: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ( ppm) : 24,5; 25,5 et 32,5 (CH<sub>2</sub> cyclohexyle); 56,5 (CH cyclohexyle); 110,0; 118,7; 124,1 et 124,8 (CH<sub>aromatiques</sub>); 117,2 (C≡N); 61,6; 91,4; 140,3; 148,0; 154,5 et 160,0 (C<sub>q</sub>); 161,9 (C=N).

#### ❖ **4d:3-Amino-5-(cyclohexylamino)-4-(5-méthylbenzo[d]oxazol-2-yl) thiophène-2-carbonitrile**

Rdt%==58%.R.M.N.<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ ( ppm) : 1,26-1,52 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1,55 -1.65 (m, 1H, CH); 1,81-1,83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,09-2,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,46 (s, 3H, p-CH<sub>3</sub>); 5,62 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,07-7,10 (m, 1H, CH<sub>ar</sub>); 7,35-7,42 (m, 2H, CH<sub>ar</sub>); 9,76 (s, 1H, NH).RMN <sup>13</sup>C: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ( ppm) : 21,6 p-CH<sub>3</sub>-; 24,5; 25,5 et 32,5 (CH<sub>2</sub> cyclohexyle); 56,5 (CH cyclohexyle); 109,3; 118,7 et 125,1(CH<sub>aromatiques</sub>); 117,2 (C≡N); 61,6; 91,4; 134,6; 140,4; 146,3; 154,5 et 160,1 (C<sub>q</sub>); 161,7 (C=N).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] C. Youssef, H. Ben Ammar, M. Belhouchet, K. Beydoun, R. Ben Salem, H. Doucet, P. H. Dixneuf, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2011**, 48,1126.
- [2] Y. Isomura, N. Ito, H. Homma, T. Abe, K. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31, 3618.
- [3] Y. Isomura, N. Ito, H. Homma, T. Abe, K. Kubo, *Chem. Abstr.*, **1984**, 100, 103220.
- [4] S. Enelue, S. N. Baytas, E. Kupeli, E. Yesilada, *Chem. Abstr.*, **2004**, 140, 280728.
- [5] M. Tsuji, T. Enoue, K. Bepu, M. Saida, *Chem. Abstr.*, **1984**, 109, 128991.
- [6] C. C. Cheng, D. E. Liu, T. C. Chou, *Heterocycles*, **1993**, 35, 775.
- [7] C. C. Cheng, D. E. Liu, T. C. Chou, *Chem. Abstr.*, **1994**,120, 217507b.
- [8] J. Koci, V. Klimesova, K. Waisser, J. Kaustova, H. M. Dahse, U. Mollmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 3275.
- [9] L. Perrin, A. Rakik, S. Yearly, C. Baumberger, S. Kinloshde Loies, M. Pechiere, B. Hirschel, *AIDS*, **1996**, 1233.
- [10] J. M. Hoffman, A. M. Smith, C. S. Rooney, T. E. Fisher, J. S. Wai, C. M. Thomas, D. L. Bamberger, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 953.
- [11] T. Arpacı, I. Oeren, N. Altanlar, *IL Farmaco*, **2002**, 57, 175.
- [12] T. Arpacı, I. Yalcin, N. Altanlar, *Arch. Pharm.*, **2002**, 57, 283.
- [13] K. H. Park, J. T. Lim, S. Song, M. G. Kwak, C. J. Lee, N. Kim, *React. Funct. Polym.*, **1999**, 40, 169.
- [14] E. Koyama, G. Yang, K. Hiratani, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 213.
- [15] U. Seong, *Dyes and pigment*, **2007**, 75, 185.