

N° d'ordre :

50 376  
1988  
290

Exclu du  
net

# THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE FLANDRES ARTOIS

pour obtenir le titre de

DOCTEUR-INGENIEUR

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

ERIC HUGUERRE

ETUDE ET MISE AU POINT  
D'UN NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHÈSE  
DE SYSTEMES HETERO-BICYCLIQUES AZOTES

Exemplaire pour archive

Janvier 1988

SCD LILLE 1



D 030 330113 5

N° d'ordre :



# THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE FLANDRES ARTOIS

pour obtenir le titre de

DOCTEUR-INGENIEUR

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

ERIC HUGUERRE

ETUDE ET MISE AU POINT  
D'UN NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHÈSE  
DE SYSTEMES HETERO-BICYCLIQUES AZOTES



## SOMMAIRE

--00000000--

pages

### INTRODUCTION

Présentation du travail, but et objectif	1
Références bibliographiques	4

### CHAPITRE I

#### SYNTHÈSE DE THIAZOLOPYRIDINES ET EXTENSION AUX HOMOLOGUES SELENIÉS

#### A/ METHODES D'ACCES AUX THIAZOLOPYRIDINES

1°/ Brevet Société MERCK & Co Inc.	6
2°/ Nouvelles méthodes d'élaboration de thiazolopyridines	8
a) Traitement d'un chloropyridinylénamide par un agent de sulfuration	8
b) Réactions de photoconversion pyridinyl thioarylamides-thiazolopyridines	11
3°/ Méthode d'accès utilisant les thioesters : Préparation des thiazolo [5,4-b] pyridines.	13
a) Rappels sur la liaison C=S et sur les thioesters	13
b) Synthèse des thioesters	14
c) Description de la méthodologie mise au point au laboratoire	15
d) Mécanisme	17
4°/ Extension aux autres termes de la famille des thiazolopyridines	19
a) Synthèse d'alkyl et d'aryl-2 thiazolo [4,5-c] pyridines	19
b) Synthèse d'alkyl et d'aryl-2 thiazolo [4,5-b] pyridines	20
c) Synthèse d'alkyl et d'aryl-2 thiazolo [5,4-c] pyridines	23
d) Cas particulier des styryl-2 thiazolo [5,4-b] et [4,5-c] pyridines	25

<b><u>B/ SYNTHÈSE DES HOMOLOGUES SELENIÉS - TENTATIVE</u></b>	
<b><u>D'EXTENSION AUX HOMOLOGUES OXO ET AZA</u></b>	
1°/ Synthèse de sélénazopyridines	27
a) Synthèse de séléoesters	27
b) Synthèse de sélénazolopyridines	28
c) Mécanisme	30
2°/ Essai d'extension aux homologues oxo et aza	30
<b><u>C/ CONCLUSION</u></b>	32
Références Bibliographiques	33

## CHAPITRE II

### FONCTIONNALISATION DE THIAZOLOPYRIDINES

<b><u>A/ MODIFICATIONS CHIMIQUES PAR METALLATION DE THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINES</u></b>	
1°/ Introduction d'un groupement électrophile en $\alpha$ du cycle pyridinique	39
2°/ Introduction d'un groupement électrophile en $\delta$ du cycle pyridinique	42
<b><u>B/ FONCTIONNALISATION PAR METALLATION DES METHYL-2 ET CHLORO-6 METHYL-2 THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINES</u></b>	47
<b><u>C/ FONCTIONNALISATION DE LA CHLORO-6 METHYL-2 THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINE ET DES p-TOLYL THIAZOLO [5,4-b], [4,5-c] et [5,4-c] PYRIDINES</u></b>	49
<b><u>D/ CONCLUSION</u></b>	52
Références Bibliographiques	53

## CHAPITRE III

### SYNTHESE D'ALKYL ET D'ARYL-2 (4H) PYRIDO [3,2-e] THIAZINE-1,3 ONES-4 ET D'ALKYL ET D'ARYL-2 (4H) THIOPYRANNO [2,3-b] PYRIDINE ONES-4.

#### A/ SYNTHESE D'ALKYL ET D'ARYL-2 (4H) PYRIDO [3,2-e] THIAZINE-1,3

##### ONES-4

- 1°/ Méthodes de synthèse de quelques pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 56
- 2°/ Méthode mise au point au Laboratoire 58
- 3°/ Mécanisme 59

#### B/ REDUCTION ET ALKYLATION D'ARYL-2 (4H) PYRIDO [3,2-e] THIAZINE-1,3

##### ONES-4

- 1°/ Elaboration du modèle de base 62
- 2°/ Réduction de la double liaison C=N 62
- 3°/ Alkylation du composé dihydro 63

#### C/ SYNTHESE D'ALKYL ET D'ARYL-2 (4H) THIOPYRANNO [2,3-b] PYRIDINE

##### ONES-4

- 1°/ Préparation des réactifs 67
- 2°/ Synthèse des thiopyrannopyridines 69
  - a) A partir des cétones 39a et 39b 69
  - b) A partir de la cétone 39c 70
  - c) Essai d'obtention de la phényl-2 phényl-3 (4H) thiopyranno [2,3-b] pyridine one-4. 71
  - d) Discussion 71
- 3°/ Possibilité d'extension aux alkyl et aryl-2 (4H) thiopyranno [3,2-c] pyridine ones-4. 72

#### D/ CONCLUSION

73

#### Références Bibliographiques

74

## CHAPITRE IV

### SYNTHESE D'ARYL-2 (5H) PYRIDO [2,3-b] THIAZEPINE-1,5 ONES-4

#### A/ SYNTHESE DE N-METHYL ARYL-2 (5H) PYRIDO [2,3-b] THIAZEPINE-1,5

##### ONES-4

- |                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 1°/ Synthèse des réactifs          | 79 |
| 2°/ Synthèse des pyridothiazépines | 80 |

#### B/ ELABORATION D'UNE STRUCTURE AZA PROCHE DU DILTIAZEM ET DU

##### THIAZESIM

- |   |    |
|---|----|
| 1°/ Alkylation de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide   | 83 |
| 2°/ Cyclisation directe à partir de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide   | 84 |
| 3°/ Alkylation de la p-méthoxy-phényl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine<br>-1,5 one-4 par le chlorure de diméthylamino-2 éthyle. | 85 |

#### C/ CONCLUSION

86

Références Bibliographiques

87

#### CONCLUSION

88

## PARTIE EXPERIMENTALE

<b><u>GENERALITES</u></b>	91
Relative au CHAPITRE I	
<b><u>A/ SYNTHESE DE THIOESTERS</u></b>	
1°/ Synthèse d'iminoesters	92
2°/ Synthèse des thioesters	93
<b><u>B/ SYNTHESE D'ARYL ET D'ALKYL-2 THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINES ET D'ARYL ET D'ALKYL-2 CHLORO-6 THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINES</u></b> <b><u>1a-f, 2a-f</u></b>	93
<b><u>C/ SYNTHESE D'ARYL ET D'ALKYL-2 THIAZOLO [4,5-c] PYRIDINES 3a-e</u></b>	
1°/ Préparation de l'amino-3 chloro-4 pyridine	95
2°/ Synthèse des composés 3a-e	96
3°/ Caractéristiques physiques des composés 3a-e	97
<b><u>D/ SYNTHESE DES DICHLOROPYRIDINYL THIOCARBOXAMIDES AROMATIQUES</u></b> <b><u>4a-c ET DES ARYL-2 CHLORO-6 [4,5-b] PYRIDINES 5a-c</u></b>	
1°/ Synthèse des thioamides 4a-c	98
2°/ Caractéristiques physiques des composés 4a-c	98
3°/ Synthèse des composés 5a-c	99
4°/ Caractéristiques physiques des composés 5a-c	100
5°/ Photoconversion 4a-c → 5a-c	101

**E/ SYNTHÈSE DES PYRIDINYL THIOCARBOXAMIDES 6a,b,e ET DES ARYL ET ALKYL-2 THIAZOLO [5,4-c] PYRIDINES 7a,b,e**

1°/ Préparation de l'amino-4 chloro-3 pyridine	101
2°/ Synthèse des thioamides 6a,b,e	102
3°/ Caractéristiques physiques des composés 6a,b,e	102
4°/ Synthèse des thiazolopyridines 7a,b,e	103
5°/ Caractéristiques physiques des composés 7a,b,e	104
6°/ Conversion 6a,b,e → 7a,b,e	104

**F/ CAS PARTICULIER DES STYRYL-2 THIAZOLO [5,4-b] ET [4,5-c] PYRIDINES 8 ET 9**

1°/ Synthèse du thiocinnamate d'éthyle	105
2°/ Synthèse des composés 8 et 9	105
3°/ Caractéristiques physiques des composés 8 et 9	105
4°/ Synthèse et caractéristiques physiques du composé 10	106

**G/ SYNTHÈSE DE SELENOESTERS ET DE SELENAZOLOPYRIDINES 11a-c, 12a-c et 13a-c**

1°/ Synthèse des sélénioesters	106
2°/ Synthèse des composés 11a-c, 12a-c et 13a-c	107
3°/ Caractéristiques physiques des composés 11a-c, 12a-c et 13a-c	108

**H/ SYNTHÈSE DE LA PHENYL-2 IMIDAZO (3H) [5,4-b] PYRIDINE 16**

111

Relative au CHAPITRE 11

**A/ FONCTIONNALISATION DU CYCLE PYRIDINIQUE**

1°/ Synthèse et caractéristiques physiques des thiazolopyridines 1a, 1b et 2a	113
2°/ N-oxydation de thiazolopyridines	114
3°/ Caractéristiques physiques des thiazolopyridines N-oxyde 17 et 18.	114

4°/ Synthèse de thiazolopyridines substituées en $\alpha$ 19a-c, 20	114
5°/ Caractéristiques physiques des composés 19a-c, 20	115
6°/ Synthèse de thiazolopyridines substituées en $\delta$	116
7°/ Caractéristiques physiques des composés 21, 22 et 23	117
8°/ Synthèse du $\beta$ -diméthylaminoéther 24	118

#### B/ FONCTIONNALISATION DES METHYL-2 THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINES 1e ET 2e

1°/ Synthèse des composés 25 et 26a-c	118
2°/ Caractéristiques physiques des composés 25 et 26a-c	118

#### C/ SYNTHÈSE D'HOMOLOGUES "AZA" DU KB944

1°/ Synthèse et caractéristiques physiques des thiazolopyridines 1d, 3d et 4d	120
2°/ Synthèse des dérivés monobromés	120
3°/ Caractéristiques physiques des dérivés monobromés	121
4°/ Synthèse des composés 27, 28 et 29	121
5°/ Caractéristiques physiques des composés 27, 28 et 29	122

### Relative au CHAPITRE III

#### A/ SYNTHÈSE D'ARYL ET D'ALKYL-2 (4H) PYRIDO [3,2-e] THIAZINE-1,3 ONES-4. 30a-f, 31

1°/ Cyclisation	125
2°/ Caractéristiques physiques des composés 30a-f, 31	125
3°/ Synthèse et caractéristiques physiques du thioimide 33	128

#### B/ SYNTHÈSE DE LA N-(DIMETHYLAMINO-2 ETHYL) p-METHOXY-PHENYL-2 (4H) PYRIDO [3,2-e] THIAZINE-1,3 ONE-4 35

1°/ Réduction du composé 30d	129
2°/ Alkylation du composé dihydro 34	129

#### C/ SYNTHÈSE D'ARYL ET D'ALKYL-2 (4H) THIOPYRANNO [2,3-b] PYRIDINE ONES-4 40a-j, 41a-b

1°/ Synthèse des alcools 38a-d	130
2°/ Oxydation des alcools en cétones 39a-d	130
3°/ Cyclisation à partir des cétones 39a et 39b	131
4°/ Caractéristiques physiques des composés 40a-j	132
5°/ Cyclisation à partir de la cétone 39c	135
6°/ Caractéristiques physiques des composés 41a,b	136

**Relative au CHAPITRE IV**

**A/ SYNTHÈSE DE N-METHYL ARYL-2 (5H) PYRIDO [2,3-b] THIAZEPINE-1,5 ONES-4 44a-f**

1°/ Préparation de la N-méthyl N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide 43	137
2°/ Cyclisation du composé 43 - Obtention des pyridothiazépines 44a-f	140
3°/ Caractéristiques physiques des composés 44a-f	141

**B/ SYNTHÈSE DE LA N-(DIMETHYLAMINO-2 ETHYL) p-METHOXY-PHENYL-2 (5H) PYRIDO [2,3-b] THIAZEPINE-1,5 ONE-4 49**

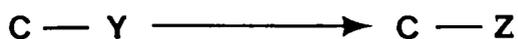
1°/ Alkylation directe : obtention de 45 et 46	142
2°/ Caractéristiques physiques des composés 45 et 46	143
3°/ Cyclisation de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide. Obtention de 47 et 48	144
4°/ Caractéristiques physiques des pyridothiazépines 47 et 48	145
5°/ Alkylation du composé 48	145

--0000000--

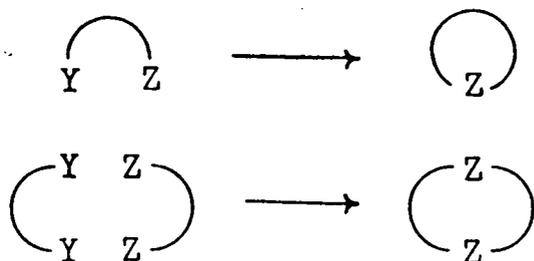
**INTRODUCTION**

--0000000--

La substitution d'un atome électronégatif Y par un autre Z, lui-même électronégatif, est un phénomène très bien connu en synthèse organique et ses applications sont extrêmement variées<sup>1</sup>.



Une telle substitution, appelée isohypsique par HENDRICKSON (1971), constitue en effet, un outil synthétique intéressant puisqu'elle permet, lors de cyclisations monomoléculaires ou bimoléculaires, d'accéder à de nombreux hétérocycles<sup>1</sup>.

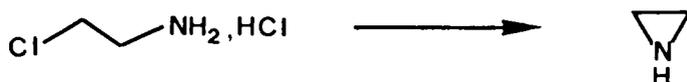


En particulier, lorsque Y est un atome d'halogène et Z un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre, la réaction est d'une grande généralité puisque susceptible de générer des hétérocycles oxygénés, azotés et soufrés possédant plusieurs chaînons.

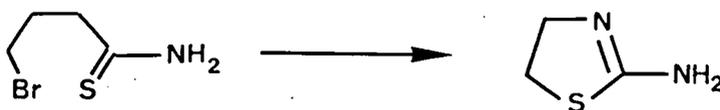
Pour illustrer ce propos, on peut citer à titre d'exemple, la préparation de lactones facilement synthétisables à partir d'esters halogénés<sup>2</sup>.



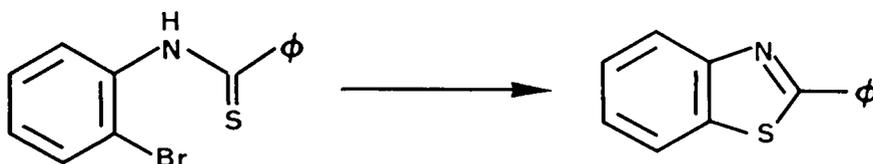
Divers hétérocycles azotés sont de la même façon accessibles par cyclisation monomoléculaire d'  $\beta$  -halogénoamines. Il en est ainsi de l'aziridine et de ses dérivés que l'on peut aisément obtenir à partir des  $\beta$ -halogénoamines<sup>3</sup>.



En série soufrée, l'une des meilleures illustrations est la synthèse d'amino-dihydrothiazoles, hétérocycles aminés obtenus par S-alkylation intramoléculaire des  $\beta$ -halogénoalkylthiourées<sup>4</sup>.

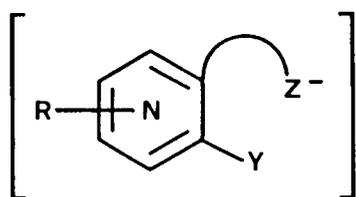


Cette réaction peut être par ailleurs étendue à la synthèse des dérivés benzo correspondants puisque la cyclisation effectuée sur les N-(o-halogénoaryl)-thio-amides conduit aux benzothiazoles<sup>5</sup>.



Bien que de nombreuses fonctions halogénées puissent être substituées par un reste sulfuré, ce groupe de réactions est cependant moins important que ceux des analogues oxygénés et azotés.

Le travail qui nous a été confié pour cette thèse de Doctorat a porté dans un premier temps sur l'élaboration d'un intermédiaire réactionnel de structure :



R = H, Cl

Y = Cl, Br

Z = S, Se

permettant, dans l'hypothèse d'une réaction de cyclisation, de parvenir à une gamme variée d'hétérocycles sulfurés et sélénisés de taille et de composition différentes. Puis, nous avons effectué, sur certains de nos modèles synthétisés, une modification de leur profil chimique dans le principal but d'accéder à des systèmes susceptibles de présenter une activité pharmacologique.

Le premier chapitre traite de la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse des thiazolopyridines, hétérocycles possédant un noyau thiazole accolé à une pyridine, suivie d'une extension à leurs homologues sélénisés : les sélénazolopyridines.

Le deuxième chapitre est, quant à lui, entièrement consacré à l'étude de la fonctionnalisation de certaines thiazolopyridines, fonctionnalisation mise à profit par la synthèse d'homologues aza d'antagonistes calciques.

Au cours du chapitre III, nous envisagerons l'exploitation et l'extension du procédé réactionnel décrit dans le premier chapitre à la synthèse de divers hétérocycles à six chaînons juxtaposés à un cycle pyridinique, comme les pyridothiazines et les thiopyrannopyridines. Nous y démontrons également que certaines des pyridothiazines préparées au Laboratoire peuvent être considérées comme des précurseurs d'homologues azotés de systèmes pharmacologiques actifs.

Les cycles à sept chaînons fusionnés avec un cycle à six constituent en chimie organique un groupe de composés dont les activités pharmacologiques extrêmement variées ont fait l'objet de très nombreux articles parus dans la littérature. Nous avons donc essayé, par le choix judicieux du modèle pyridinique de départ, d'élaborer de tels squelettes. La cyclisation intramoléculaire de systèmes appropriés nous a permis d'accéder à toute une gamme de nouvelles pyridothiazépines. L'élaboration d'une structure proche de celle du diltiazem ou du thiazésim a été envisagée. Ce travail fait l'objet du quatrième chapitre.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. J. MATHIEU, R. PANICO et J. WEILL-RAYNAL dans "L'aménagement Fonctionnel en Synthèse Organique", HERMAN éd., p1-30 (1977).
2. M.S. KHARASCH, P.S. SKELL et P. FISHER, J. Am. Chem. Soc., 70, 1057 (1948)
3. V.P. WYSTRACH et F.C. SCHAEFER, J. Am. Chem. Soc., 78, 1263 (1956)
4. E.J. MASTERS et M.T. BOGERT, J. Am. Chem. Soc., 64, 2711 (1942)
5. B.F. HRUTTFORD et J.F. BUNNETT, J. Am. Chem. Soc., 80, 2021 (1958)

--000O000--

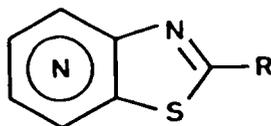
CHAPITRE I

--000O000--

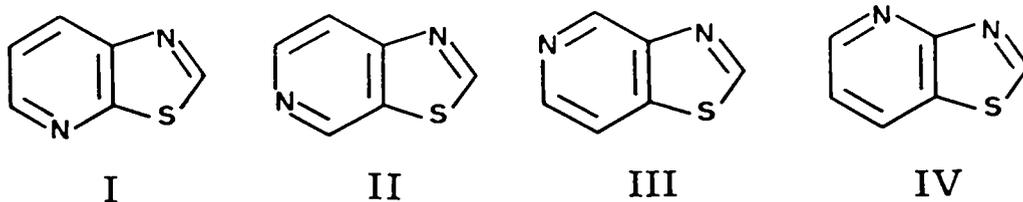
SYNTHESE DE THIAZOLOPYRIDINES  
ET EXTENSION AUX HOMOLOGUES SELENIES

## A/ METHODE D'ACCES AUX THIAZOLOPYRIDINES

Alors que la chimie du thiazole et du benzothiazole a été considérablement développée<sup>1,2</sup>, donnant lieu par ailleurs à d'importantes applications dans de très nombreux domaines, les composés formés par fusion du noyau thiazole avec un autre hétérocycle demeurent, à l'inverse, encore assez peu connus<sup>3</sup>. Les thiazolopyridines de formule générale :



appartiennent à cette catégorie de produits. Elles résultent, en effet, du remplacement du cycle benzénique du benzothiazole par celui de la pyridine et cette fusion peut donner naissance aux quatre structures I, II, III, IV présentées ici :



De tels polyhétérocycles condensés constituent une classe de composés très importants en chimie pharmaceutique en raison de la remarquable diversité de leurs propriétés. Il est ainsi établi que ces composés se caractérisent par leurs activités :

- analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires pour R = alkyl, aryl<sup>4</sup>,

- antituberculeuses quand R = styryl, paradiméthylaminostyryl<sup>5</sup>,
- anthelmintiques (antiparasitaires) quand R = amino, alkylamino<sup>6,7</sup>, -SEt.

Notre intérêt s'est principalement porté sur les composés du 1er et du 2ème type (R = alkyl, aryl, styryl) car si les propriétés pharmacodynamiques de ces produits sont incontestables, il n'existe paradoxalement que très peu de stratégies connues pour y accéder. Au contraire, ceux possédant des activités antiparasitaires, ont été durant ces dernières années, plus largement étudiés, comme l'indiquent par exemple les travaux relatifs à la synthèse de thiazolopyridines thioallylamides<sup>8</sup>.

Néanmoins, et pour les raisons invoquées précédemment, différents groupes de recherche ont essayé de développer de nouvelles méthodes d'accès à ces systèmes polyhétérocycliques. Deux voies de synthèse concernant les aryl et alkyl-2 thiazolopyridines ont été décrites ces dernières années et ont fait l'objet d'un dépôt de brevet de la Société MERCK.

1°/ Brevet Société MERCK & Co Inc.

Dans la première de ces deux méthodes, les auteurs préconisent le traitement des amino-2 et amino-4 mercapto-3 pyridines par divers anhydrides d'acide à 120°C dans la pyridine, cette condensation fournissant les thiazolo [4,5-b] et [5,4-c] pyridines correspondantes (Schéma 1).

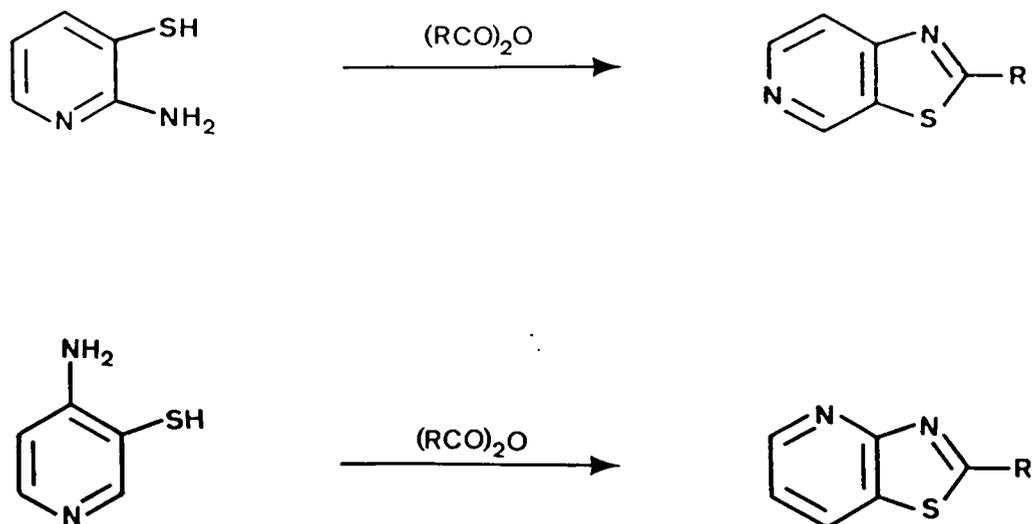


Schéma 1

Dans la seconde, ces mêmes auteurs recommandent de condenser les amino-3 hydroxy-2 et hydroxy-4 pyridines avec différents chlorures d'acide et de traiter les hydroxypyridinyl aryl énamides ainsi formés par un réactif de sulfuration tel que le pentasulfure de phosphore ; ce traitement conduisant alors aux composés cyclisés désirés, les thiazolo [5,4-b] et [4,5-c] pyridines (Schéma 2).

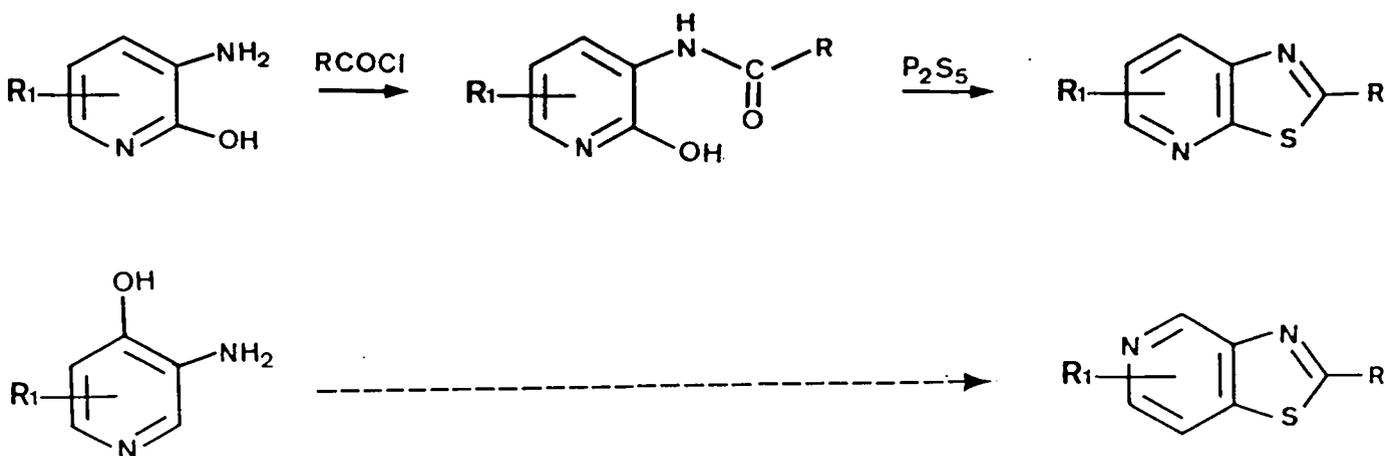


Schéma 2

On peut, néanmoins, faire plusieurs remarques sur ces deux procédés afin d'en préciser le caractère restrictif :

- o La première méthode ne permet d'accéder qu'aux thiazolo [4,5-b] et [5,4-c] pyridines et la deuxième ne conduit uniquement qu'aux thiazolo [5,4-b] et [4,5-c] pyridines.

- o L'amino hydroxy pyridine de départ n'est pas commercialisée. Elle doit être préparée par exemple, par réduction catalytique de l'hydroxy nitro pyridine correspondante (H<sub>2</sub>-Palladium/Charbon)<sup>9</sup>.

Il semble assez difficile d'accéder aux amino hydroxy pyridines substituées puisque, dans pratiquement tous les cas, le groupement R<sub>1</sub> porté par le cycle pyridinique est un hydrogène, ce qui exclut la synthèse de thiazolopyridines diversement substituées. En effet, l'introduction d'un atome de chlore par exemple sur le noyau pyridinique peut permettre une fonctionnalisation éventuelle du système.

- o Le traitement de l'amide par un agent de sulfuration tel que le pentasulfure de phosphore pose beaucoup de problèmes :

- . il est réalisé dans un mélange pyridine-xylène à reflux pendant 16 heures. De plus, les manipulations inhérentes à cette réaction sont

déliçates l'extraction, par exemple, s'avèrant très difficile dans ce cas.

. les rendements sont faibles et ceci, vraisemblablement pour une raison majeure : le traitement par le pentasulfure de phosphore de systèmes possédant un noyau pyridinique donne, quel que soit le système, des taux de conversion très faibles.

A titre d'exemple, si la sulfuration du benzoate d'éthyle s'effectue avec de bons rendements<sup>10</sup>, celle du dérivé pyridinique correspondant n'a pratiquement pas lieu<sup>11</sup>.

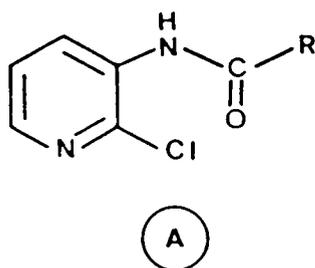
Notons d'ailleurs, que le même phénomène a été observé en série cétonique.

Etant donné les limites et les caractères restrictifs des différentes méthodes qui ont été évoquées, il nous a semblé intéressant de rechercher de meilleures méthodes d'élaboration de ces polyhétérocycles condensés. Plusieurs stratégies ont été développées au laboratoire.

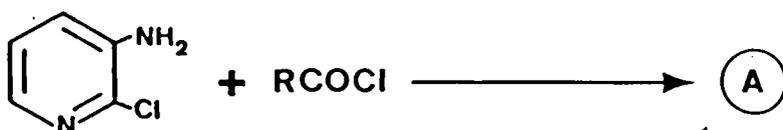
## 2°/ Nouvelles méthodes d'élaboration de thiazolopyridines

ã) Traitement d'un chloropyridinylénamide par un agent de sulfuration.

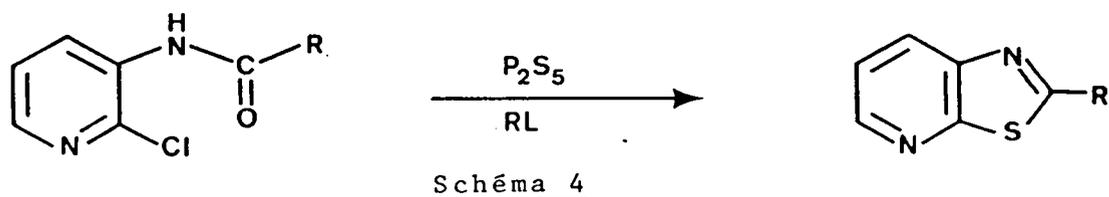
Il a été montré dans notre laboratoire que ces modèles, en particulier les thiazolo [5,4-b] pyridines, pouvaient être synthétisés à partir de N-(chloro-2 pyridinyl-3)aryl amides (A) de formule générale :



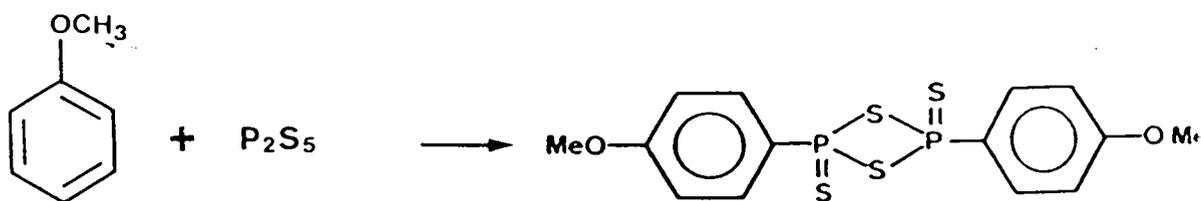
Ces composés sont préparés par la réaction de Schotten-Baumann entre l'amino-3 chloro-2 pyridine, produit commercial, et divers chlorures d'acide appropriés (Schéma 3).



Le traitement de ces arylamides (A) avec un agent de sulfuration ne conduit pas aux thioamides correspondants mais fournit directement, bien qu'avec des rendements moyens, les aryl-2 thiazolo [5,4-b] pyridines (Schéma 4).

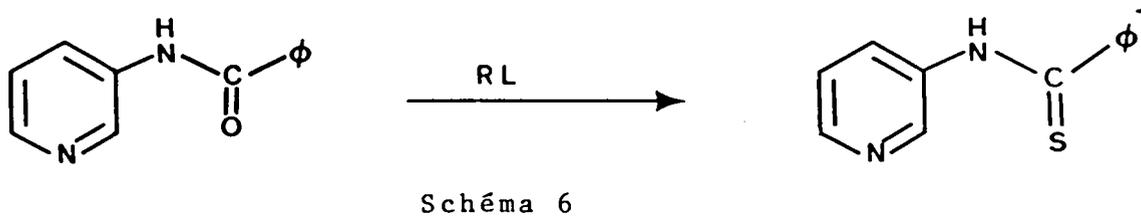


La réaction de cyclisation peut être effectuée avec, comme agent de sulfuration, le pentasulfure de phosphore dans la pyridine. Cependant le meilleur procédé consiste à utiliser le dimère de la p.méthoxyphénylthionophosphine communément appelé réactif de Lawesson (RL). Ce produit, dont les avantages et les facilités de manipulation ont été très largement démontrés dans la littérature<sup>12</sup>, est commercialisé depuis quelque temps, mais on peut le préparer en laboratoire par simple condensation de pentasulfure de phosphore et d'anisole (Schéma 5).



Si ces réactions sont assez générales et restent observables quel que soit le groupement porté par le carbonyle d'amide, la présence d'un atome de chlore sur le noyau pyridinique est néanmoins nécessaire pour provoquer ces hétérocyclisations.

Ainsi, si l'on traite la N-pyridinyl-3 benzamide avec ces mêmes agents de sulfuration, on observe seulement la formation, avec un rendement relativement faible, du thioamide correspondant (Schéma 6).



De tels thioamides peuvent être néanmoins considérés comme photoprécurseurs potentiels de thiazolopyridines. En effet, on connaît les réactions de photo-conversion de thiobenzanilide et de thioacétanilide en benzothiazoles diversement substitués<sup>13</sup> (Schéma 7).

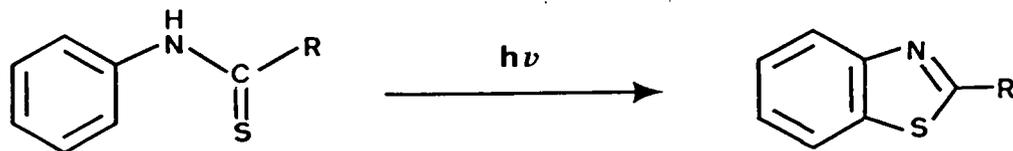
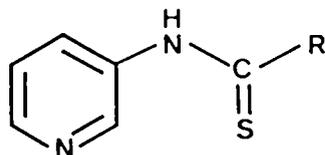


Schéma 7

Il nous a donc semblé possible de provoquer la cyclo-condensation photochimique de pyridinyl thioarylamides (B) afin d'accéder aux thiazolopyridines correspondantes.



(B)

Dans ce but, l'équipe de Lille a été amenée dans un premier temps à optimiser la méthode de synthèse de ces thioamides particuliers et elle s'est pour cela inspirée des travaux de Moreau et Coll. selon lesquels une amine aromatique dérivant de l'aniline est condensée directement avec un thioester en présence d'un réactif de Grignard<sup>14</sup> (Schéma 8).

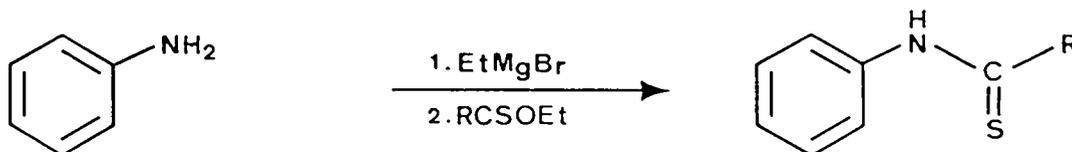


Schéma 8

Il a pu être synthétisé avec de très bons rendements, sur la base d'un tel schéma réactionnel, divers pyridinyl thioarylamides (B) (Schéma 9).



Schéma 9

### b) Réactions de photoconversion pyridinyl thioarylamides - thiazolopyridines

Comme nous l'avions anticipé, on observe lors de la photolyse dans l'hexane de la N-pyridinyl-3 benzamide, par exemple, la formation des phényl-2 thiazolo [5,4-b] et [4,5-c] pyridines (Schéma 10).

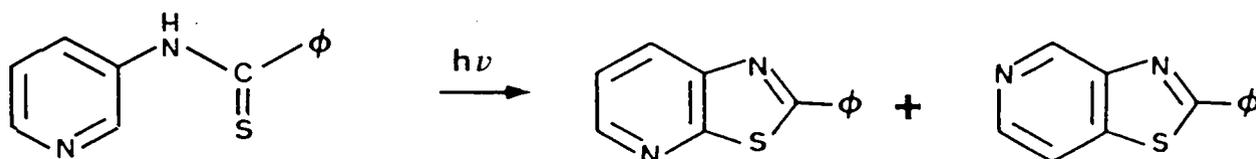


Schéma 10

Cependant, ces différentes cyclisations de N-(chloro-2 pyridinyl-3)arylamides et de thioamides nouvellement décrites ici présentent un certain nombre d'inconvénients :

- les rendements sont moyens, voire faibles (de l'ordre de 20%). Il est néanmoins possible de les améliorer par l'utilisation du réactif de Lawesson.
- la pyridine impliquant une dissymétrie, nous obtenons dans les photoconversions un mélange avec des rendements peu élevés en produits désirés.

Les considérations sur la valeur des rendements et sur la non régiosélectivité obtenues pour ces méthodes de synthèse nous ont naturellement incités à développer un autre procédé d'obtention de ces thiazolopyridines, à partir d'orthoaminochloropyridines et de thioesters. Cette méthode repose sur deux propriétés bien connues des systèmes étudiés et généralement bien exploitées en synthèse par les chimistes, à savoir :

- la grande nucléophilie des anions sulfurés,
- la mobilité des halogènes sur un noyau pyridinique.

En effet, la pyridine est très sensible vis à vis d'une attaque nucléophile,

surtout lorsque le groupe partant, par exemple un halogène, occupe les positions 2 et 4. Ceci s'explique par le caractère électro-attracteur de l'azote, l'anion intermédiaire formé pouvant, dans ce cas, être bien stabilisé lors de la délocalisation<sup>15</sup> (Schéma 11).

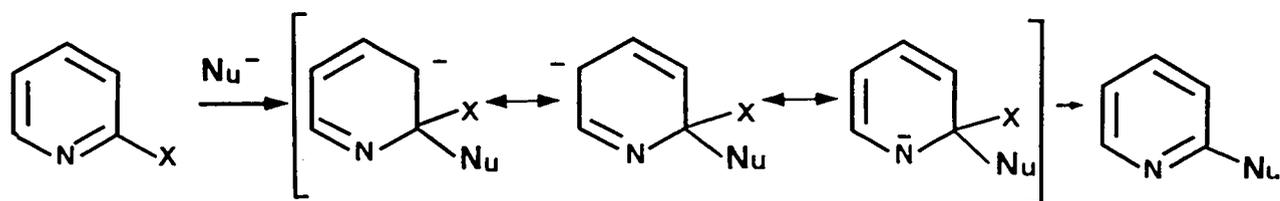


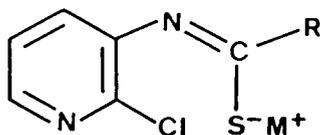
Schéma 11

Les travaux de Flowers et Coll.<sup>16</sup>, par exemple décrivant des substitutions nucléophiles sur la pentachloropyridine, illustrent parfaitement cette propriété particulière.

En outre, de nombreux articles ont été également consacrés à l'étude de la nucléophilie d'anions sulfurés en particulier vis à vis d'halogénoypyridines. A ce titre, Abramovitch et Coll.<sup>17</sup> ont évalué la réactivité par une étude cinétique de plusieurs fluoro-2 pyridines en présence de l'ion  $\text{MeS}^-$  dans le méthanol. D'autres travaux, notamment ceux de Goralski et Coll.<sup>18</sup>, relatent aussi la substitution nucléophile aromatique de diverses trichloro-3,4,5 pyridines par des anions sulfurés.

En général, il est ainsi admis que, dans le cas des halogénoypyridines, l'ordre de réactivité vis à vis de nucléophiles sulfurés est  $4 > 2 > 3$ <sup>19</sup>.

L'idée était donc, dans notre cas, de générer transitoirement une espèce telle que :



possédant les éléments structuraux dont les propriétés ont été évoquées plus haut et nécessaires pour provoquer, par une éventuelle cyclisation intramoléculaire, la formation des polyhétérocycles recherchés.

3°/ Méthode d'accès utilisant les thioesters. Préparation des thiazolo [5,4-b] pyridines 1a-f, 2a-f.

Le présent paragraphe se bornera, après quelques rappels sur la liaison C=S et sur les thioesters en général, à présenter le point de départ de l'étude que nous avons réalisée sur les thiazolopyridines : la mise au point d'une méthodologie d'accès vers les thiazolo [5,4-b] pyridines.

Le nouveau procédé de préparation de ces systèmes a par ailleurs fait l'objet d'un dépôt de brevet (N° 85 06270).

a) Rappels sur la liaison C=S<sup>20</sup> et sur les thioesters

Rappelons au préalable que le soufre forme des liaisons  $\pi$  p-p très faibles. Ainsi, les composés thiocarbonylés, dans lesquels la liaison  $\pi$  du groupe C=S est formée par recouvrement des orbitales 2p du carbone et 3p du soufre, sont beaucoup moins stables que les composés carbonylés correspondants et par suite, beaucoup moins répandus. En effet, de nombreuses thiocétone se dimérisent, trimérisent ou polymérisent facilement pour former des composés ne renfermant plus que des liaisons  $\sigma$  (Schéma 12).

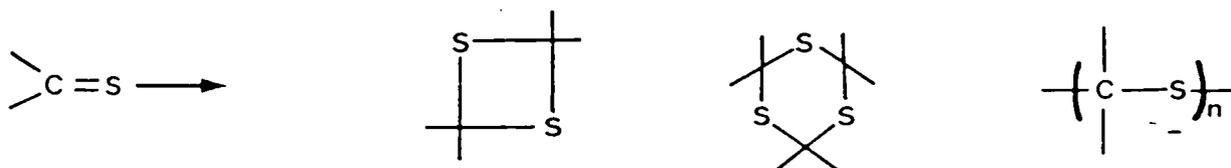


Schéma 12

Néanmoins, les composés thiocarbonylés les plus stables sont ceux dans lesquels des substituants appropriés diminuent le caractère de liaison double du groupe thiocarbonylé. Les thioesters et les thioamides illustrent bien cette stabilité particulière (Schéma 13).

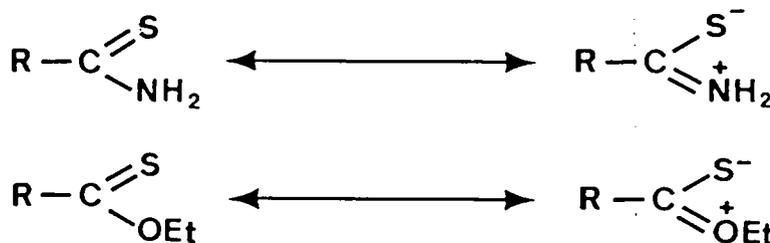


Schéma 13

Rappelons que les thioesters ont été obtenus pour la première fois par Matsui<sup>21</sup> et Delepine<sup>22</sup>. Ce dernier a reconnu que la méthode de Matsui, qui consiste à faire réagir l'hydrogène sulfuré sur les iminoesters selon (1) était supérieure à celle qu'il avait découverte en étudiant l'action des magnésiens sur les esters chlorothiocarboniques selon (2) (Schéma 14).

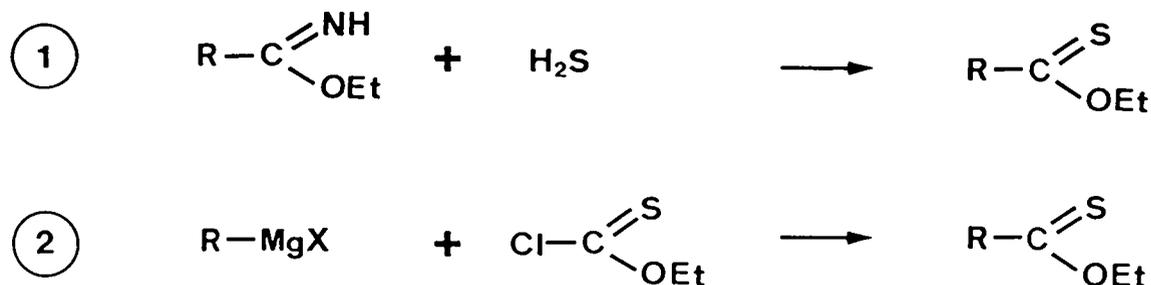


Schéma 14

Toutefois, Moreau et Coll.<sup>23</sup> ont repris la synthèse de Matsui et l'ont améliorée sensiblement en effectuant une recherche complète sur les paramètres influant sur la réaction. Les auteurs ont constaté que les bases telles que la pyridine ou l'ammoniac catalysent l'addition de H<sub>2</sub>S sur la double liaison C=NH et la rendent très rapide. La pyridine paraît alors donner les meilleurs résultats. Dans ce cas, le traitement de l'imidate par l'hydrogène sulfuré est effectué pendant une à deux heures.

#### b) Synthèse des thioesters utilisés en laboratoire

Deux méthodes peuvent être indifféremment employées :

o La première consiste à traiter l'ester correspondant<sup>24</sup> par un agent de sulfuration. Le meilleur de ces agents compte tenu des facilités de manipulation et des rendements obtenus, est le réactif de Lawesson<sup>12</sup> (Schéma 15).

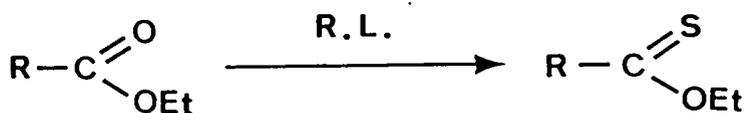


Schéma 15

o La seconde méthode constitue en fait une extension des réactions de type Pinner et a été largement exploitée par Moreau et Coll.<sup>25</sup> qui conseillent de traiter les imidates, obtenus à partir des nitriles correspondants, par H<sub>2</sub>S dans la pyridine (Schéma 16).

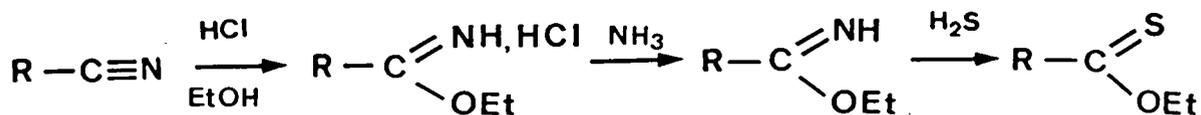


Schéma 16

Le rendement total de ces réactions est pratiquement quantitatif.

Toutefois, dans le cas où d'importantes quantités de thioesters sont nécessaires, il se révèle préférable d'utiliser la deuxième méthode.

### c) Description de la méthodologie mise au point au laboratoire - Brevet

Le travail décrit ici a trait essentiellement à la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse, tirant profit de la présence d'un atome de chlore en de l'azote sur un noyau pyridinique et pyrimidinique (donc labile), permettant d'accéder aux thiazolo [5,4-b] pyridines 1a-f, 2a-f et aux thiazolo [5,4-d] pyrimidines.

La méthode consiste à condenser directement un thioester aliphatique ou aromatique sur le dérivé magnésien de l'amino-3 chloro-2 pyridine ou de l'amino-3 dichloro-2,6 pyridine.

Il est également possible de générer l'anion de l'amine avec une solution de nBuLi ou avec une suspension d'hydrure de sodium. Comme nous l'avions prévu, après une heure de chauffage dans le THF, on observe la formation du composé cyclisé désiré (Schéma 17 - Tableau I).

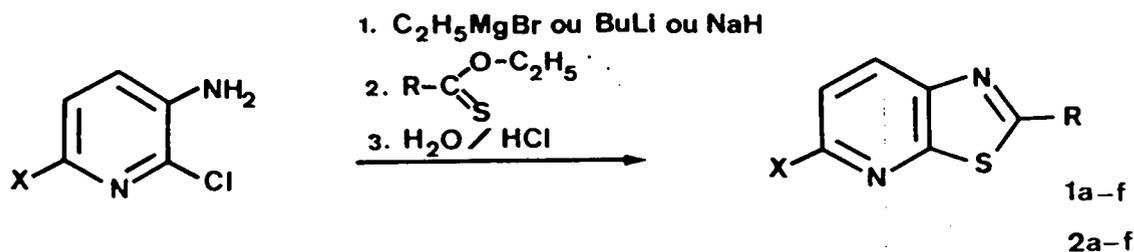


Schéma 17

Produits cyclisés	R	X	Rdt %	Pf °C
1a	Ph	H	72	120-121
1b	furyl	H	68	131-132
1c	thiényl	H	60	127-128
1d	p Me Ph	H	73	117-118
1e	Me	H	69	huile
1f	p Cl Ph	H	70	170-171
2a	Ph	Cl	71	178-179
2b	furyl	Cl	66	169-170
2c	thiényl	Cl	63	179-180
2e	Me	Cl	70	137-138
2f	p Cl Ph	Cl	63	223-224

TABLEAU I

Ce procédé présente de nombreux avantages. En effet, il s'agit d'une réaction réalisée dans un seul réacteur et dont la mise en oeuvre est facile. Elle est par ailleurs parfaitement maîtrisable puisqu'elle se conduit comme une réaction magnésienne classique. Le traitement ultérieur est simplifié puisque la thiazolopyridine est obtenue par recristallisation directe du brut de réaction recueilli après élimination du solvant organique.

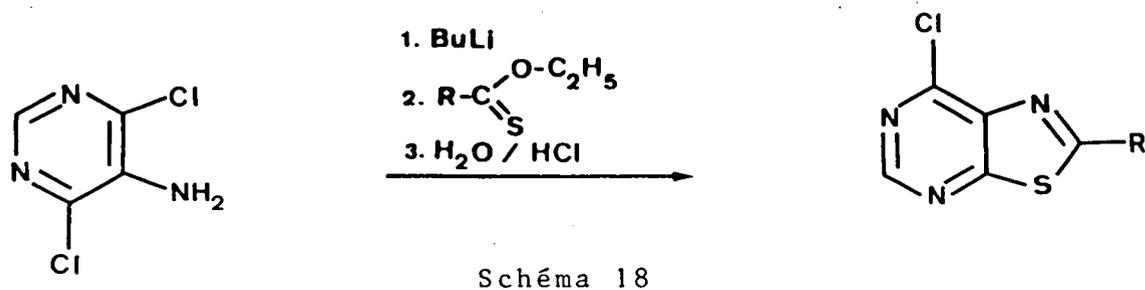
En outre, les rendements sont bons : ils avoisinent 65-70% après recristallisation.

Surtout, par l'utilisation d'amine aromatique dichlorée, l'hétérocycle aromatique condensé possède un atome de chlore sur le noyau pyridinique en de l'azote et cette propriété peut être mise à profit pour introduire des groupements fonctionnels divers (ex : NH<sub>2</sub>, RNH, R<sub>2</sub>N, ...).

Il faut aussi noter qu'il n'existe pas de restriction apparente concernant les divers groupements en du soufre et de l'azote dans les thiazolopyridines préparées,

R pouvant être indifféremment un hydrogène, une chaîne carbonée, un aromatique ou un hétérocycle aromatique.

Le caractère général du schéma réactionnel proposé nous a permis de l'étendre à la synthèse des pyrimidines correspondantes (Schéma 18).

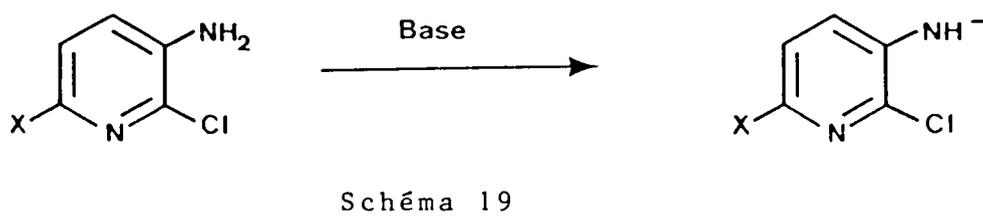


Cependant, le rendement de cette réaction est assez faible, de l'ordre de 30%. Ceci peut s'expliquer par l'encombrement stérique dû à la présence des atomes de chlore gênant ainsi l'approche du composé thiocarbonylé.

#### d) Mécanisme

Il est possible de décomposer le mécanisme de cette nouvelle réaction de synthèse en trois étapes.

$\alpha$ ) Génération de l'anion de l'orthoaminochloropyridine à l'aide d'une base forte (Schéma 19).



$\beta$ ) Addition nucléophile de celui-ci sur la double liaison C=S du thioester (Schéma 20).

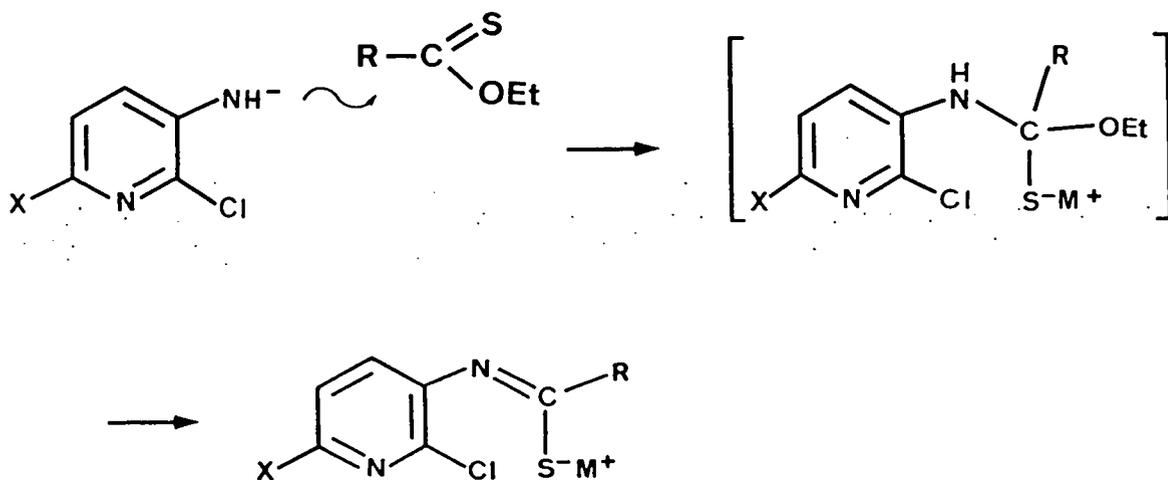


Schéma 20

δ) Cyclisation par substitution nucléophile aromatique intramoléculaire selon un mécanisme classique d'addition - élimination (AE)<sup>26</sup> (Schéma 21).

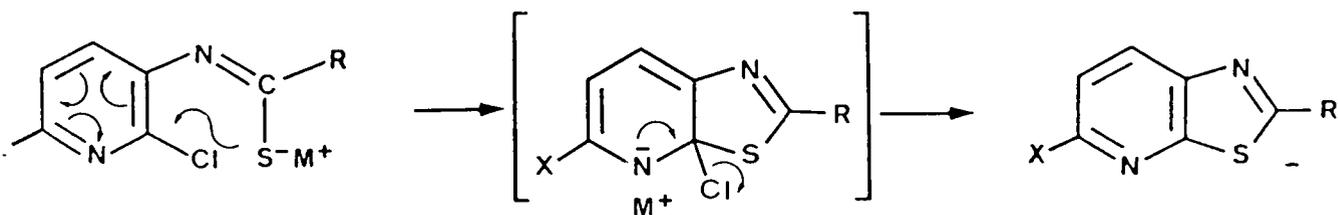


Schéma 21

Comme nous l'avons vu précédemment dans ce chapitre, les aryl-2 et alkyl-2 thiazolo [5,4-b] pyridines peuvent être préparées soit par traitement d'hydroxy pyridinylénamides ou de chloropyridinylénamides par un agent de sulfuration, soit de manière plus avantageuse en condensant un thioester sur l'anion de l'amino-3 chloro-2 pyridine.

Etant donné que cette dernière réaction semble être une voie d'accès simple

et efficace vers les systèmes recherchés et que chacune des deux méthodes exposées dans le brevet de la Société MERCK n'est pas transposable à tous les termes de la série des thiazolopyridines, il nous a paru logique, pour compléter notre étude, d'envisager l'extension de notre procédé réactionnel.

#### 4°/ Extension aux autres termes de la famille des thiazolopyridines

Le travail décrit dans ce paragraphe démontre que la méthode brevetée par l'équipe de Lille, mettant à profit la mobilité des atomes de chlore sur le noyau pyridinique et le pouvoir nucléophile des anions sulfurés transitoires, permet de synthétiser avec d'excellents rendements tous les autres termes de la série, à savoir, les thiazolo [4,5-b], [5,4-c] et [4,5-c] pyridines. Notons que cette étude a nécessité la préparation de diverses orthoaminochloropyridines et que des différences de réactivité, néanmoins prévisibles et tenant essentiellement à la position de l'atome de chlore sur le cycle pyridinique, ont pu être mises en évidence.

##### a) Synthèse d'alkyl et d'aryl-2 [4,5-c] pyridines. 3a-e.

Pour effectuer ces synthèses, l'amino-3 chloro-4 pyridine a dû être préparée au laboratoire. Cette pyridine disubstituée a été synthétisée selon une méthode préconisée par H.W. Altland et G.A. Mollander<sup>27</sup>. Elle consiste en une nitration préalable de l'hydroxy-4 pyridine. Le traitement de la nitro-3 hydroxy-4 pyridine, ainsi obtenue, par le mélange oxychlorure de phosphore-pentachlorure de phosphore fournit la nitro-3 chloro-4 pyridine dont la réduction par le chlorure stanneux en milieu chlorhydrique conduit au composé désiré. Ces différentes étapes sont illustrées par le schéma 22.

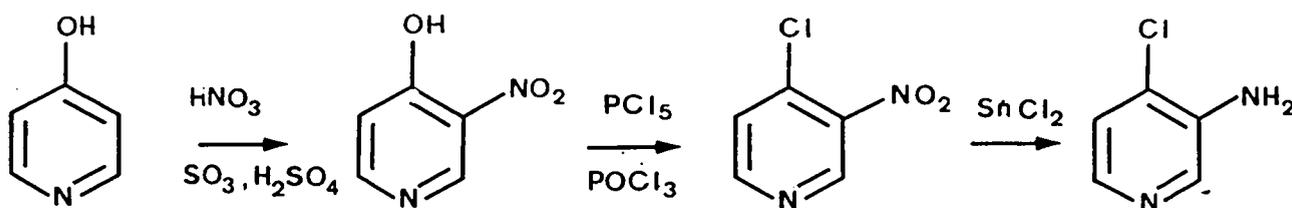


Schéma 22

La réactivité de l'anion de l'amino-3 chloro-4 pyridine sur les différents thioesters est identique à celle de l'anion de l'amino-3 chloro-2 pyridine précédemment décrite puisque les produits de condensation sont obtenus exclusivement et avec de bons rendements (Schéma 23 - Tableau II).

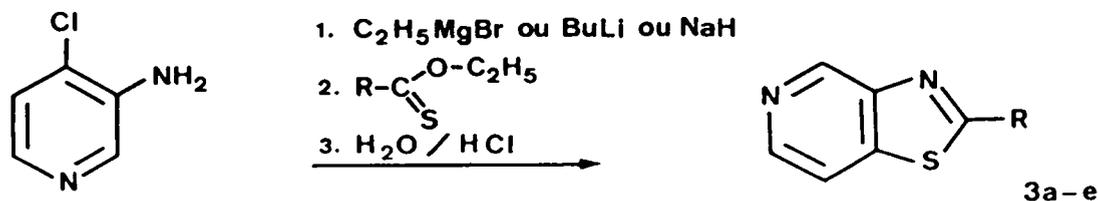


Schéma 23

Produits cyclisés	R	Rdt %	Pf °C	
3a	Ph	70	147-148	
3b	furyl	68	126-127	
3c	thiényl	67	145-146	
3d	p Me Ph	73	123-124	
3e	Me	71	89-90	(litt. <sup>28</sup> : 86-89)

TABLEAU II

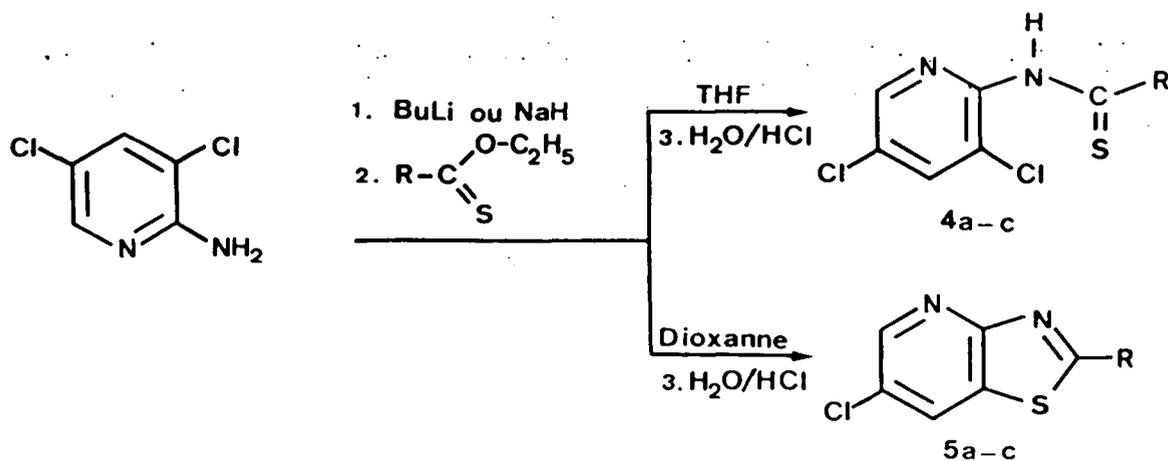
**b) Synthèse d'alkyl et d'aryl-2 thiazolo [4,5-b] pyridines 5a-c.**

Ces synthèses nécessitent l'utilisation de l'amino-2 dichloro-3,5 pyridine, produit commercial, dont le principal avantage est d'introduire, dans l'hypothèse d'une réaction de condensation, un atome de chlore dans le noyau pyridinique de la thiazolopyridine. Ceci devrait permettre une fonctionnalisation ultérieure de ces polyhétérocycles.

Toutefois, l'examen de la réactivité de divers thioesters sur l'anion de cette amine fait apparaître un comportement différent suivant les conditions opératoires employées. Dans un solvant à faible point d'ébullition, le tétrahydrofuranne (THF), la condensation fournit exclusivement les thioamides 4a-c.

L'obtention directe des systèmes polycycliques condensés 5a-c nécessite un

chauffage à reflux à température plus élevée dans un solvant comme le dioxanne ainsi que des concentrations plus importantes en réactifs (Schéma 24 - Tableau III).



Thioamides	R	Rdt %	Pf °C
4a	Phényl	71	135-136
4b	Furyl-2	69	128-129
4c	Thiényl-2	66	139-140
Produits cyclisés	R	Rdt %	Pf °C
5a	Phényl	66	231-232
5b	Furyl-2	68	199-200
5c	Thiényl-2	62	235-236

**TABLEAU III**

Différentes méthodes pouvaient être envisagées pour réaliser la transformation du thioamide en thiazolopyridine, en particulier les réactions de type Jacobsen où un thioanilide est oxydé, en présence de  $\text{Fe}(\text{SCN})_6$ , en benzothiazole correspondant<sup>29,30</sup>. Il était également possible, en s'inspirant des travaux décrivant des synthèses photoinduites de benzothiazoles et de benzothiazines à partir de chlorophénylthioamides<sup>31</sup> et d'iodobenzoylthioamides<sup>32</sup> respectivement, d'envisager une cyclisation par voie photochimique.

Dans cette série, c'est une conversion de type photochimique qui a été choisie.

Les photolyses ont été réalisées dans un solvant neutre (hexane). Les solutions ( $5 \cdot 10^{-2}$  M) ont été dégazées par passage d'un courant d'argon pour éviter toute photo-oxydation et irradiées dans un appareil Rayonet RPR 208 à l'aide de lampes à 2537 Å et 3000 Å (durée 8h) (Schéma 25).

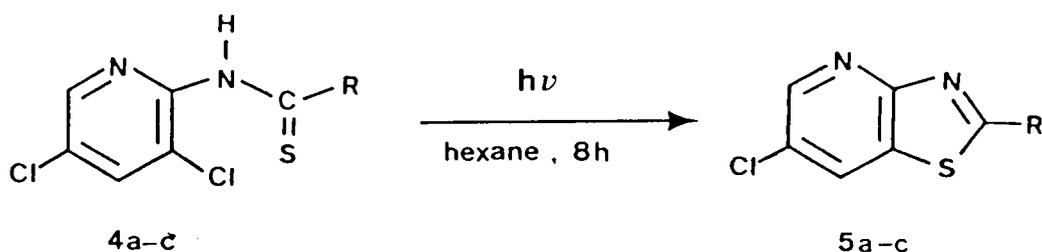


Schéma 25

Paramasivan et Coll., dans des travaux cités précédemment<sup>31</sup>, se sont exclusivement attachés aux aspects synthétiques de ces réactions, aucune étude du mécanisme photoréactionnel n'ayant été réalisée.

Néanmoins, on peut envisager deux hypothèses de mécanisme qui rendent compte de ces photo-conversions :

o un mécanisme radicalaire avec dans une première étape rupture homolytique de la liaison aromatique - halogène<sup>33</sup>, recombinaison radicalaire et réaromatization (Schéma 26).

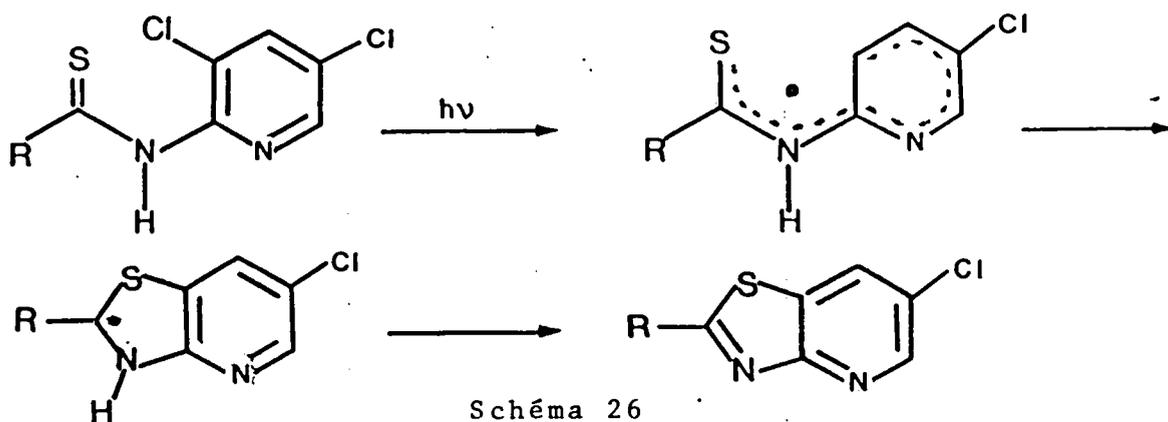


Schéma 26

o un mécanisme de substitution nucléophile aromatique classique décrit dans le schéma 27.

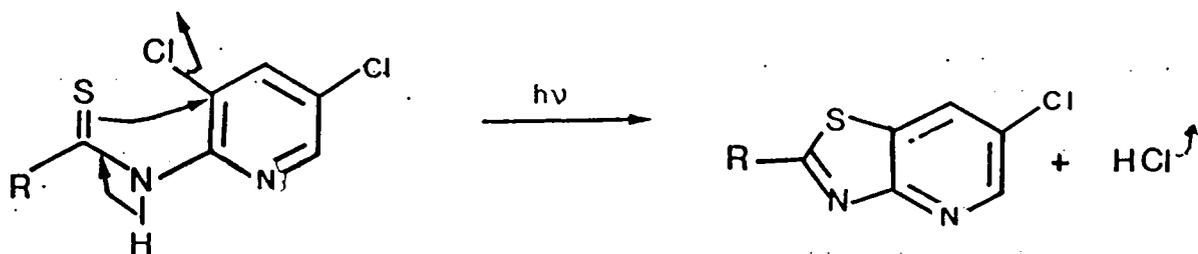


Schéma 27

### c) Synthèse d'alkyl et d'aryl-2 [5,4-c] pyridines 7a,b,e

L'amino-4 chloro-3 pyridine nécessaire à cette synthèse a été préparée à partir de la chloro-3 pyridine.

La synthèse requiert le passage préalable par la forme nitroxyde obtenue par contact direct à 65°C entre la chloro-3 pyridine et l'eau oxygénée dans l'acide acétique<sup>34</sup>. La nitration de la chloro-3 pyridine N-oxyde fournit la chloro-3 nitro-4 pyridine N-oxyde<sup>35</sup> dont la réduction par le sulfate ferreux<sup>36</sup> conduit à l'amino-4 chloro-3 pyridine (Schéma 28).

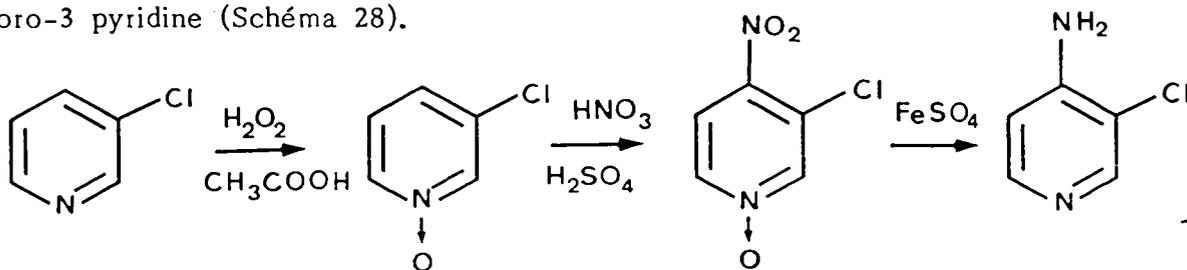
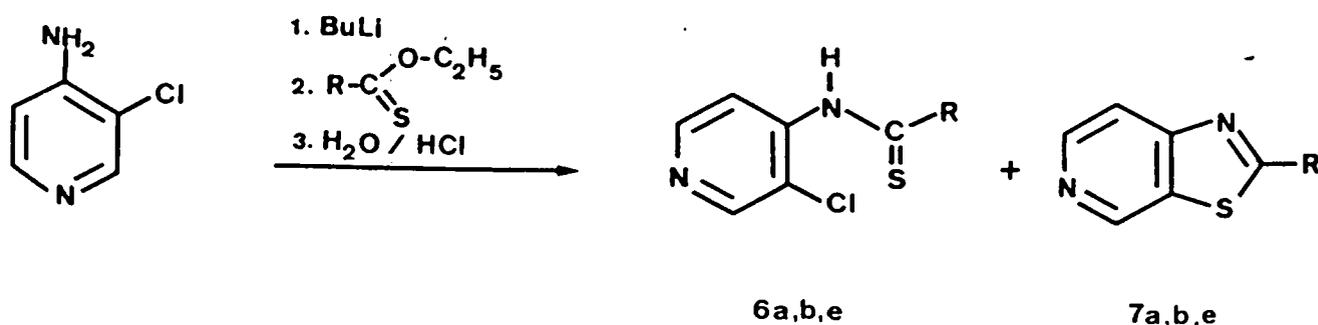


Schéma 28

Le traitement du dérivé lithié de cette amine par les différents thioesters dans le dioxanne conduit essentiellement aux thioamides 6a,b,e correspondants accompagnés d'une faible quantité des produits de condensation 7a,b,e (Schéma 29 - Tableau IV).



6a,b,e

7a,b,e

Schéma 29

Thioamides	R	Rdt %	Pf °C
6a	Ph	70	116-117
6b	furyl	68	115-116
6e	Me	72	117-118
Produits cyclisés	R	Rdt %	Pf °C
7a	Ph	15	133-134
7b	furyl	10	120-121
7e	Me	8	94-95 (litt. <sup>37</sup> : 94-95)

**TABLEAU IV**

Toutefois, pour réaliser la conversion du thioamide en thiazolopyridine, nous nous sommes inspirés des travaux de Spitulnik qui en traitant diverses thioacétanilides substituées par l'hydruide de sodium dans la N-méthylpyrrolidinone a pu synthétiser plusieurs méthyl-2 benzothiazoles<sup>38</sup> (Schéma 30).

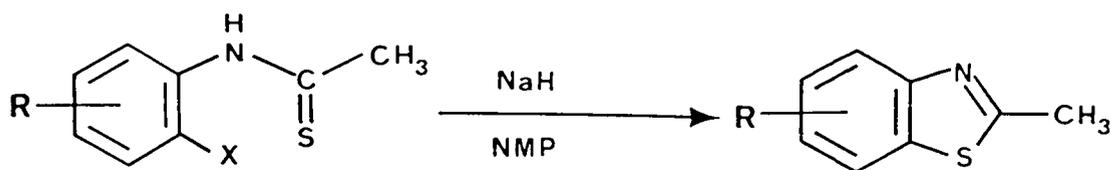


Schéma 30

Ce procédé réactionnel appliqué à nos systèmes nous a permis d'accéder aux composés cyclisés désirés à partir des thioamides correspondants (Schéma 31).

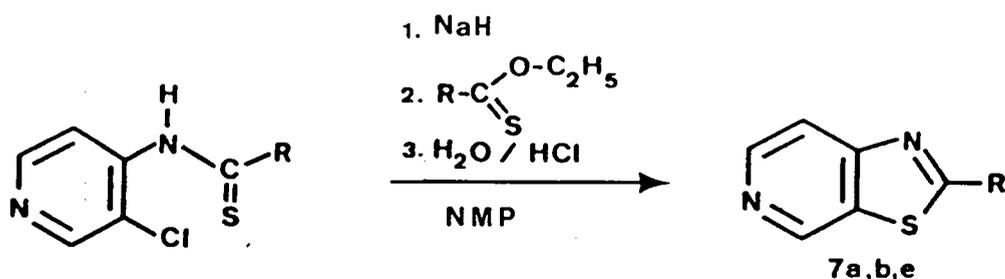


Schéma 31

Il faut néanmoins noter qu'il est possible, par cette méthode d'obtenir directement la thiazolopyridine en condensant le dérivé sodé de l' amino-4 chloro-3 pyridine avec les divers thioesters (Schéma 32).

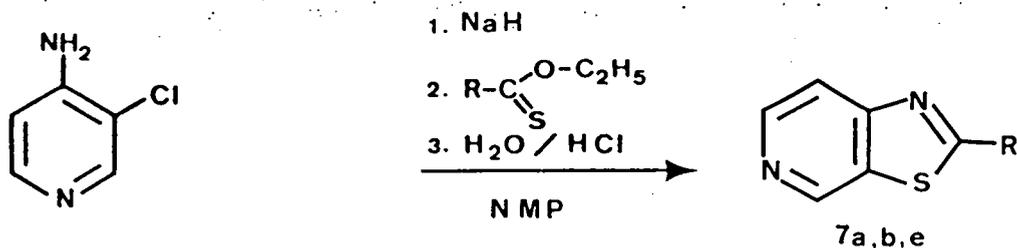


Schéma 32

d) Cas particulier des styryl-2 thiazolo [5,4-b] et [4,5-c] pyridines 8,9

La plupart des composés de cette série, en particulier les "[4,5-c]" sont connus pour leur activité antituberculeuse<sup>28</sup> et il était intéressant d'envisager leur synthèse sur la base du schéma réactionnel décrit précédemment.

Les amino-3 chloro-2 et chloro-4 pyridines, respectivement, ont été utilisées comme amines de départ. Le thiocinnamate d'éthyle ne peut être préparé par traitement par le sulfure d'hydrogène de l'imidate obtenu à partir du cinnamonitrile, ces réactions conduisant généralement aux bis-adduits<sup>39</sup> (Schéma 33).

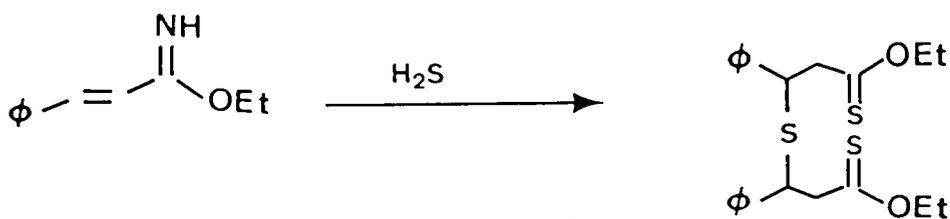


Schéma 33

Par conséquent, la meilleure méthode consiste à traiter le cinnamate d'éthyle par un agent de sulfuration tel que le réactif de Lawesson (Schéma 34).

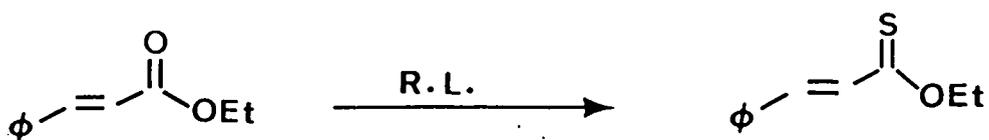
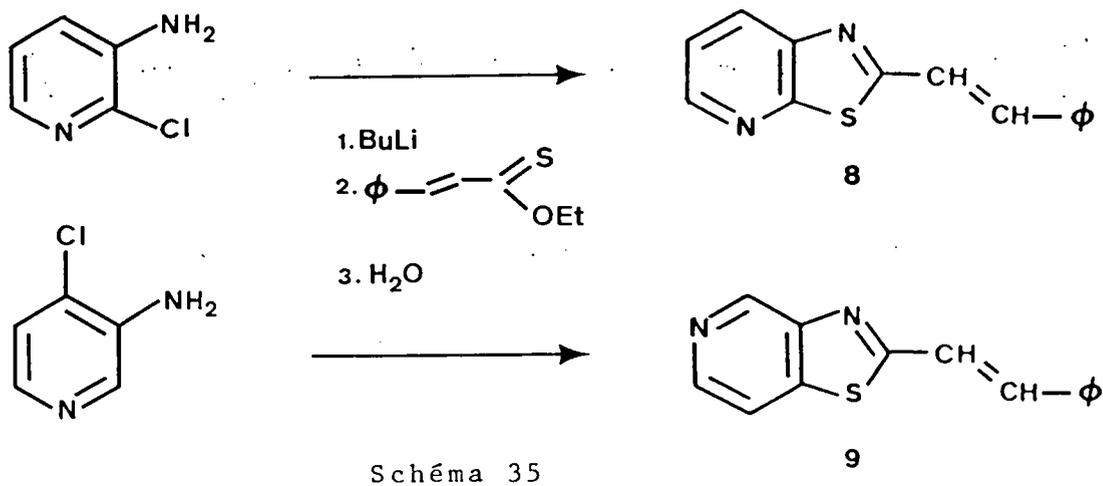


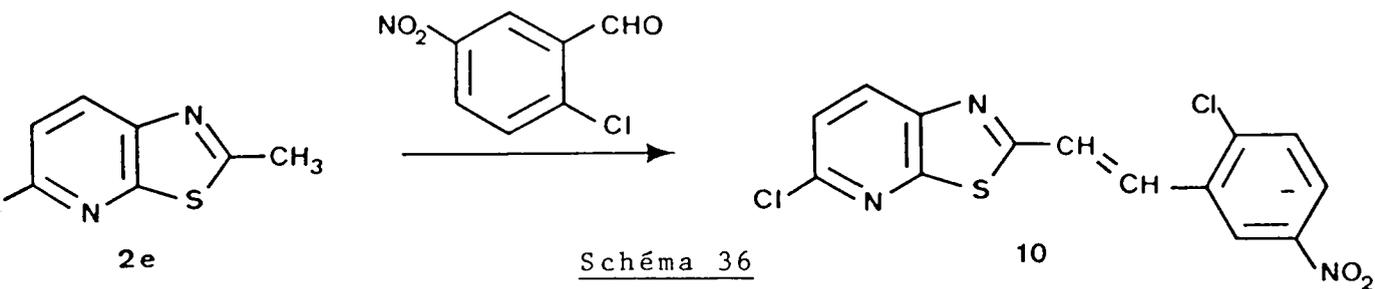
Schéma 34

La condensation du thiocinnamate d'éthyle avec le dérivé lithié des amino-3 chloro-2 et chloro-4 pyridines donne naissance, avec des rendements supérieurs à

65%, aux styryl-2 thiazolo [5,4-b] et [4,5-c] pyridines (Schéma 35).



La seule restriction concernant la synthèse de ces composés tient à la préparation du thioester qui ne peut être obtenu efficacement à l'échelle préparative. Nous avons donc jugé plus intéressant de nous inspirer d'un procédé préconisé par Horwitz pour la synthèse de stilbazoles<sup>40</sup>. Cette méthode illustrée par le schéma 36, consiste dans un premier temps à préparer la chloro-6 méthyl-2 thiazolo



[5,4-b] pyridine 2e, puis à la faire réagir avec l'ortho-chloro métanitro benzaldéhyde. On obtient alors l'isomère de condensation 10 sous la forme E<sup>41</sup> avec un rendement de l'ordre de 55% (Schéma 36).

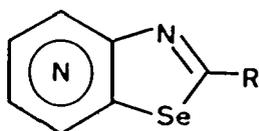
**B/ SYNTHÈSE DES HOMOLOGUES SELENIÉS - TENTATIVE D'EXTENSION AUX HOMOLOGUES OXO ET AZA**

La première et principale partie de ce travail ayant porté sur le comportement de diverses orthoaminochloropyridines sur des thioesters, il semblait intéressant de prolonger cette étude par l'examen de la réactivité d'autres espèces telles que sélénioesters, esters et imidates.

**1°/ Synthèse de sélénazolopyridines**

Si les thiazolopyridines sont connues et ont été étudiées pour leurs propriétés en pharmacologie, leurs homologues sélénés, les sélénazolopyridines, de formule

générale,



, constituait jusqu'à présent une

gamme de composés inaccessibles. La raison principale résidait essentiellement dans le fait que les méthodes classiques de préparation des thiazolo- et oxazolopyridines n'étaient pas transposables à ces polyhétérocycles condensés. En effet, l'inexistence d'agent de séléniation par exemple ne permet pas d'appliquer les méthodes décrites dans le brevet MERCK à l'élaboration des homologues sélénés.

L'utilisation de thioester permettant d'insérer facilement un atome de soufre dans un système polyhétérocyclique azoté tel que les thiazolopyridines, nous avons pensé qu'il devait être possible d'accéder aux homologues sélénés de ces composés par la simple utilisation de sélénioesters.

a) Synthèse de sélénioesters

Ceux-ci ont été préparés en traitant par l'hydrogène sélénié<sup>42</sup> les imidates obtenus facilement à partir des nitriles selon la réaction de Pinner<sup>25</sup> (Schéma 37).

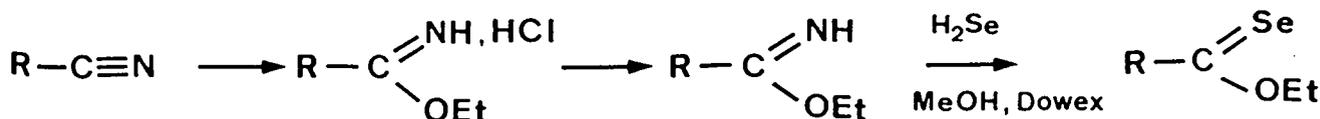


Schéma 37

Nous avons cependant apporté de légères modifications au mode opératoire recommandé par V.I.Cohen<sup>42</sup>. Celui-ci préconise, en effet, d'effectuer la conversion imidate - sélénioester dans un mélange pyridine - triéthylamine. Nous avons jugé plus judicieux d'utiliser une résine échangeuse d'ions de type DOWEX, 50W - X8, H<sup>+</sup> dans une solution de méthanol. Deux principales raisons ont motivé cette modification :

o dans ce cas, il n'est pas observé la formation de sélénure d'ammonium ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Se) dans le milieu, les ions ammonium formés durant la réaction étant fixés par la résine.

o le brut réactionnel, après filtration de la résine, ne nécessite pas de lavage avec une solution d'acide chlorhydrique, lavage nécessaire lorsque les réactions sont effectuées dans le mélange triéthylamine - pyridine.

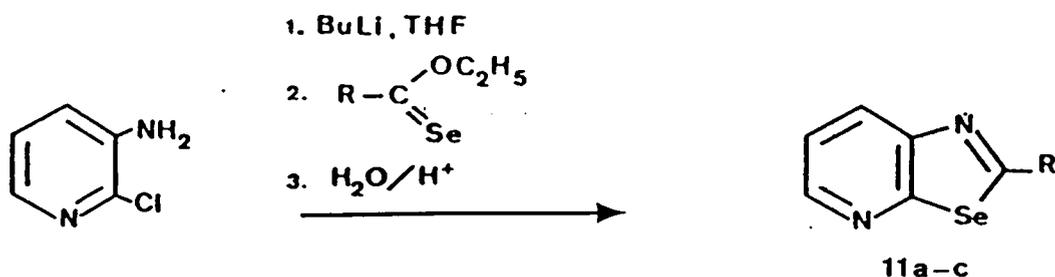
Il suffit, pour obtenir le sélénioester désiré, de distiller sous vide le méthanol. L'hydrogène sélénié est un produit commercial mais extrêmement coûteux et étant donné les faibles quantités nécessaires à la synthèse des sélénioesters, il a été jugé préférable de le préparer au laboratoire. Il est généré par hydrolyse du sélénure d'aluminium (Al<sub>2</sub>Se<sub>3</sub>)<sup>43</sup> lui-même synthétisé selon une "voie aluminothermique"<sup>43</sup> (Schéma 38).



Schéma 38

### b) Synthèse de sélénazolopyridines 11a-c, 12a-c et 13a-c

Comme nous l'avions anticipé, la condensation de sélénioesters aromatiques avec divers dérivés lithiés d'orthoaminochloropyridines conduit directement aux aryl-2 sélénazolo [5,4-b], [4,5-c] et [4,5-b] pyridines, 11a-c, 12a-c et 13a-c respectivement (Schéma 39 - Tableau V).



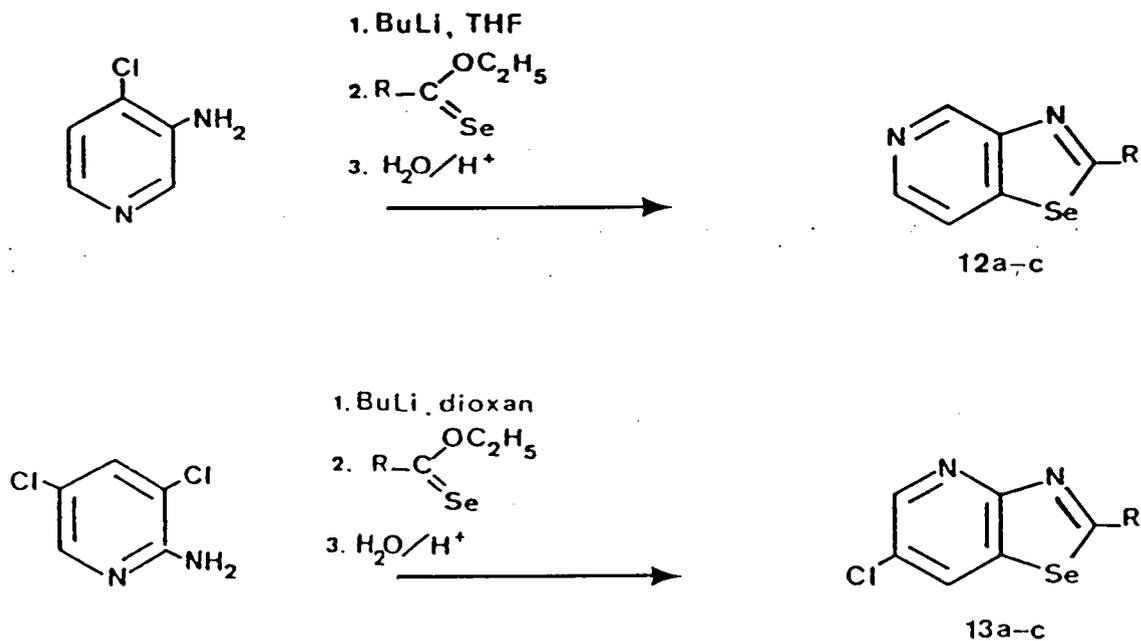


Schéma 39

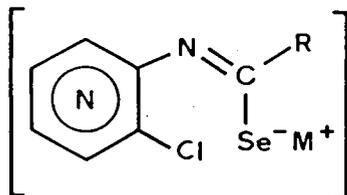
Produits cyclisés	R	Rdt %	Pf °C
11a	-p Me Ph	53	118-119
11b	- furyl	57	138-139
11c	- thiényl	51	135-137
12a	-p Me Ph	56	123-125
12b	- furyl	58	134-135
12c	- thiényl	54	138-139
13a	-p Me Ph	50	176-177
13b	- furyl	53	197-198
13c	- thiényl	49	191-192

TABLEAU V

Les rendements relativement modérés s'expliquent essentiellement dans ces synthèses par une réaction parasite de décomposition du sélénioester due probablement à leur faible stabilité à température élevée. (Dépôt de sélénium rouge observé durant la réaction).

### c) Mécanisme

Le mécanisme de cette réaction est analogue à celui décrit pour les thiazolopyridines. On peut en effet envisager la formation d'une entité intermédiaire telle :

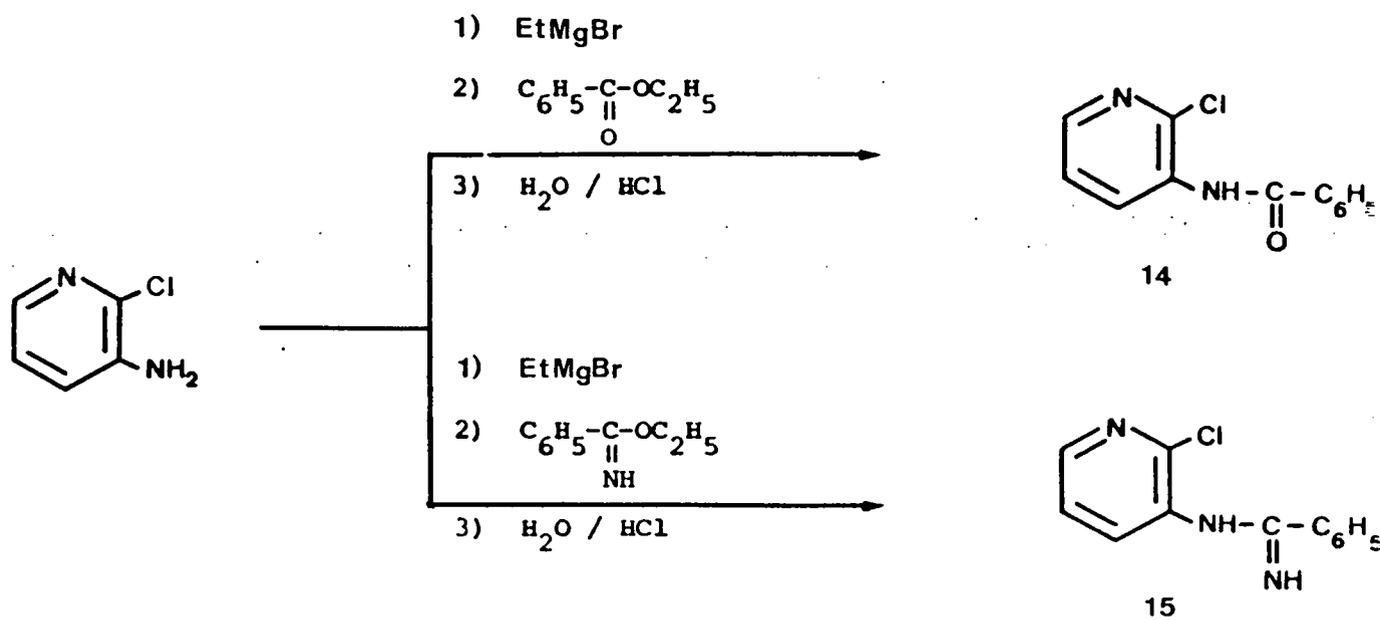


dont la cyclisation intramoléculaire selon un processus identique à celui exposé précédemment, page 17 , conduit directement aux composés cyclisés recherchés.

### 2°/ Essai d'extension aux homologues oxo et aza

Si l'utilisation de sélénioesters dans l'élaboration de sélénazolopyridines fait incontestablement partie des domaines d'application de ces réactions d'hétéro-cyclisation qui viennent d'être présentées, l'utilisation d'esters et d'imidates en constitue les limites.

En effet, si la condensation est effectuée avec du benzoate d'éthyle ou du benzimidate d'éthyle en présence du dérivé lithié de l'amino-3 chloro-2 pyridine par exemple, la réaction fournit exclusivement la benzoyl amino-3 chloro-2 pyridine 14 et la N-(chloro-2 pyridinyl-3) benzamidine 15 respectivement<sup>44</sup> (Schéma 40).



Dans aucun des deux cas étudiés précédemment, il n'a été observé la formation de produits cyclisés. Néanmoins, le traitement du composé 15 par l'hydrure de sodium à chaud dans le diméthylformamide (DMF), peut fournir la phényl-2 imidazo-3H-[4,5-b] pyridine<sup>45</sup> 16 mais avec un mauvais rendement (Schéma 41).

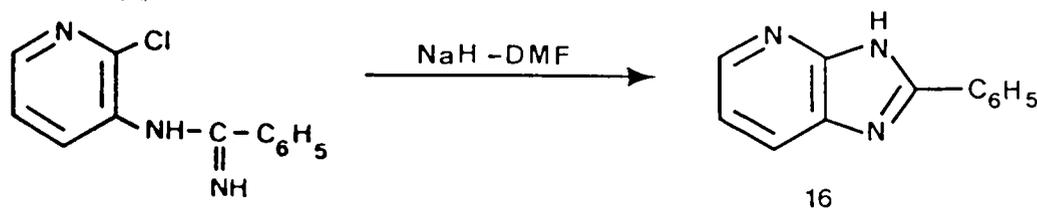


Schéma 41

Il est également possible, en s'inspirant des travaux de Beugelmans et Coll. sur la N-alcoylation de l'imidazole<sup>46</sup>, d'envisager la conversion de la benzamidine 15 en imidazopyridine 16 par substitution nucléophile radicalaire intramoléculaire (SRN<sub>1</sub>).

Cette différence notable de réactivité se comprend aisément en comparant la polarisabilité des atomes de soufre et de sélénium à celle des atomes d'oxygène et d'azote. En effet, les anions transitoires formés avec les thioesters et les sélénioesters sont beaucoup plus nucléophiles que leurs homologues oxo et aza et peuvent ainsi provoquer la cyclisation par substitution nucléophile classique.

## C/ CONCLUSION

Les résultats qui viennent d'être décrits dans ce chapitre démontrent donc que la condensation de thioesters avec l'anion diversement généré d'orthoamino-chloropyridines constitue une excellente méthode d'élaboration de thiazolopyridines. S'il est possible de les étendre, par l'utilisation de sélénioesters, à la préparation de leurs homologues séléniés, les sélénazolopyridines, ces réactions de cyclocondensation présentent un certain nombre de limites :

- esters et imidates ne provoquent pas d'hétérocyclisation,
- la présence d'un atome de chlore sur le noyau pyridinique reste un préalable à la cyclisation des anions sulfurés transitoires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. J.M. SPRAGUE et A.H. LAND, in "Heterocyclic Compounds", R.C. ELDERFIELD éd., J. WILEY and Sons Inc., New York, Vol. 5, p 484-722 (1957)
2. F. KURZER, in "Organic Compounds of Sulphur, Selenium and Tellurium", Vol. 2, p 587-652 (1973)
3. C.O. OKAFOR, *Int. J. SULFUR Chem.*, B, 7, 121 (1972)
4. T.V. SHEN, R.L. CLARK, A.A. PESSOLANO et T.J. LANZA, Merck & Co Inc., German Patent 2 330 109 (1974) ; *Chem. Abstr.*, 80, 95916 (1974)
5. S. OZAWA, *Kyoto Daigaku Kekkaku Kenkyusho Nempo*, 4, 284 (1956) ; *Chem. Abstr.*, 51, 5898 (1957)
6. B.G. KHADSE, S.R. LOKHANDE, P.P. CHAUDHARI, M.B. BHIDE et S. GHOOI, *Bull. Haffkine Inst.*, 8, 21 (1980) ; *Chem. Abstr.*, 96, 35153 m (1982).
7. B.G. KHADSE, M.H. SHAH et C.V. DELIWALA, *Bull. Haffkine Inst.*, 3, 27 (1975) ; *chem. Abstr.*, 83, 193225 x (1975).
8. Otsuka Pharmaceutical Factory Inc, *Jpn Kokai Tokyo Koho SP 58, 116, 489* ; *Chem. Abstr.*, 99, 158411 p (1983).
9. A.K. SARKAR, in "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", S. COFFEY éd., Vol. IIIB, p 222 (1974).
10. B.S. PEDERSEN, S. SCHEIBYE, K. CLAUSEN et S.O. LAWESSON, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 87, 296 (1978)
11. S.L. BAXTER et J. BRADSHAW, *J. Org. Chem.*, 46, 831 (1981)
12. B.S. PEDERSEN, J. SCHEIBYE, K. CLAUSEN et S.O. LAWESSON, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 87, 293-297 (1978)
13. K.H. GRELLMANN, E. TAUER, *Tetrahedron Letters*, 1909 (1967)
14. P. REYNAUD, R.C. MOREAU et J.P. SAMANA, *Bull. Soc. Chim. France*, 3623 (1965)
15. D.M. SMITH, in "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", S. COFFEY éd., Vol. IVF, p 92 (1976)
16. W.T. FLOWERS, R.N. HASZELDINE et S.A. MAJID, *Tetrahedron Letters*, 2503 (1967)
17. R.A. ABRAMOVITCH et A.J. NEWMAN, *J. Org. Chem.*, 39, 3692 (1974)

18. C.T. GORALSKI et T.E. EVANS, *J. Org. Chem.*, 40, 799 (1975)
19. D.M. SMITH, in "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", S. COFFEY éd., Vol. IVF, 116 (1976)
20. N.L. ALLINGER, M.P. CAVA, D.C. DE JONGH, C.R. JOHNSON, N.A. LEBEL et C.L. STEVENS, in "Chimie Organique", E. BROWN éd., Vol. 1, p 237 (1971)
21. M. MATSUI, *Mem. Coll. Eng. Kyoto*, Vol. 1, p 285-298 (1908)
22. M. DELEPINE, *Bull. Soc. Chim. France*, 9, 901 (1911)
23. P. REYNAUD et R.C. MOREAU, *Bull. Soc. Chim. France*, 2999 (1964)
24. S.L. BAXTER et J. BRADSHAW, *J. Org. Chem.*, 46, 831 (1981)
25. P. REYNAUD, R.C. MOREAU et J.P. SAMANA, *Bull. Soc. Chim. France*, 3628 (1965)
26. D.M. SMITH, in "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", S. COFFEY éd., Vol IVF, p 108 (1976)
27. H.W. ALTLAND et G.A. MOLLANDER, *J. Het. Chem.*, 14, 129 (1977)
28. T. TAKAHASHI, K. UEDA et T. ICHIMOTO, *Pharm. Bull. Japan*, 2, 196 (1954) ; *Chem. Abstr.*, 50, 1001 h (1956).
29. P. CHABRIER et S.H. RENARD, *Bull. Soc. Chim. France*, D272 (1949)
30. R.N. HURD et G. DE LA MATER, *Chem. Rev.*, 61, 45 (1961)
31. R. PARAMASIVAN, R. PALANIAPPAN et V.T. RAMAKRISHNAN, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 269 (1979)
32. T. NISHIWAKI, E. KAWAMURA, N. ABE, Y. SASAOKA et H. KOCHI, *Heterocycles*, 16, 1203 (1981)
33. J. GRIMSHAW et P. DE SILVA, *Chem. Soc. Rev.*, 10, 181 (1981)
34. H.J. DEN HARTOG, C.R. KOLDER et W.P. COMBE, *Rec. Trav. chim.*, 70, 591 (1951)
35. T. TALIK et Z. TALIK, *Rocz. Chem.*, 36, 539 (1962) ; *Chem. Abstr.*, 57, 12421 a (1962).
36. T. TALIK et Z. TALIK, *Ibid.*, 38, 777 (1964) ; *Chem. Abstr.*, 61, 10653 c (1964)
37. T. TAKAHASHI et K. UEDA, *Pharm. Bull. Japan*, 4, 216 (1956) ; *Chem. Abstr.*, 51, 2743 d (1957)
38. M.J. SPITULNIK, *J. Het. Chem.*, 14, 1073 (1977)
39. R. HOFFMAN et K. HARTKE, *Chem. Ber.*, 113, 919 (1980)
40. O. COX, H. JACKSON, V.A. VARGAS, A. BAEZ, J.I. CALON, B.C. GONZALEZ et M. DE LEON, *J. Med. Chem.*, 25, 1378 (1982).

18. C.T. GORALSKI et T.E. EVANS, *J. Org. Chem.*, 40, 799 (1975)
19. D.M. SMITH, in "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", S. COFFEY éd., Vol. IVF, 116 (1976)
20. N.L. ALLINGER, M.P. CAVA, D.C. DE JONGH, C.R. JOHNSON, N.A. LEBEL et C.L. STEVENS, in "Chimie Organique", E. BROWN éd., Vol. 1, p 237 (1971)
21. M. MATSUI, *Mem. Coll. Eng. Kyoto*, Vol. 1, p 285-298 (1908)
22. M. DELEPINE, *Bull. Soc. Chim. France*, 9, 901 (1911)
23. P. REYNAUD et R.C. MOREAU, *Bull. Soc. Chim. France*, 2999 (1964)
24. S.L. BAXTER et J. BRADSHAW, *J. Org. Chem.*, 46, 831 (1981)
25. P. REYNAUD, R.C. MOREAU et J.P. SAMANA, *Bull. Soc. Chim. France*, 3628 (1965)
26. D.M. SMITH, in "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", S. COFFEY éd., Vol IVF, p 108 (1976)
27. H.W. ALTLAND et G.A. MOLLANDER, *J. Het. Chem.*, 14, 129 (1977)
28. T. TAKAHASHI, K. UEDA et T. ICHIMOTO, *Pharm. Bull. Japan*, 2, 196 (1954) ; *Chem. Abstr.*, 50, 1001 h (1956).
29. P. CHABRIER et S.H. RENARD, *Bull. Soc. Chim. France*, D272 (1949)
30. R.N. HURD et G. DE LA MATER, *Chem. Rev.*, 61, 45 (1961)
31. R. PARAMASIVAN, R. PALANIAPPAN et V.T. RAMAKRISHNAN, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 269 (1979)
32. T. NISHIWAKI, E. KAWAMURA, N. ABE, Y. SASAOKA et H. KOCHI, *Heterocycles*, 16, 1203 (1981)
33. J. GRIMSHAW et P. DE SILVA, *Chem. Soc. Rev.*, 10, 181 (1981)
34. H.J. DEN HARTOG, C.R. KOLDER et W.P. COMBE, *Rec. Trav. chim.*, 70, 591 (1951)
35. T. TALIK et Z. TALIK, *Rocz. Chem.*, 36, 539 (1962) ; *Chem. Abstr.*, 57, 12421 a (1962).
36. T. TALIK et Z. TALIK, *Ibid.*, 38, 777 (1964) ; *Chem. Abstr.*, 61, 10653 c (1964)
37. T. TAKAHASHI et K. UEDA, *Pharm. Bull. Japan*, 4, 216 (1956) ; *Chem. Abstr.*, 51, 2743 d (1957)
38. M.J. SPITULNIK, *J. Het. Chem.*, 14, 1073 (1977)
39. R. HOFFMAN et K. HARTKE, *Chem. Ber.*, 113, 919 (1980)
40. O. COX, H. JACKSON, V.A. VARGAS, A. BAEZ, J.I. CALON, B.C. GONZALEZ et M. DE LEON, *J. Med. Chem.*, 25, 1378 (1982).

41. L. HORWITZ, *J. Org. Chem.*, 21, 1039 (1956)
42. V.I. COHEN, *J. Org. Chem.*, 42, 2645 (1977)
43. G.R. WAITKINS et R. SHUTT, *Inorg. Synth.*, 2, 183 (1946)
44. A. COUTURE et P. GRANDCLAUDON, *Synthesis*, 533 (1985)
45. T. TAKAHASHI et S. YAYIMA, *J. Pharm. Soc. Japan*, 66, 31 (1946)
46. R. BEUGELMANS, A. LECHEVALLIER, D. KIFFER et P. MAILLOS, *Tetrahedron Letters*, 27, 6209 (1986).

--=000O000=-

## CHAPITRE II

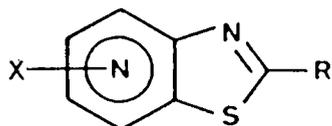
--=000O000=-

FONCTIONNALISATION DE THIAZOLOPYRIDINES

L'objet de ce chapitre porte sur l'examen de la réactivité des thiazolopyridines. Deux principales raisons nous ont motivés pour cette étude. La première est que les différentes méthodes d'élaboration de ces polyhétérocycles condensés, celles décrites dans la littérature et celles qui ont fait l'objet du premier chapitre, laissent peu de possibilité d'introduction directe de groupements fonctionnels. La seconde est que dans de nombreux cas, il semble intéressant d'ajouter au motif de base du squelette hétérocyclique, un groupement approprié capable de générer un centre susceptible de présenter des affinités avec les récepteurs biologiques.

Nous avons donc envisagé, en vue d'obtenir dans certains cas des précurseurs de synthèse de composés à activité pharmacologique potentielle, la fonctionnalisation de quelques modèles décrits dans le premier chapitre.

A ce titre, les thiazolopyridines dont nous rappelons ici la formule générale, présentent de par leur structure, deux motifs fonctionnalisables :

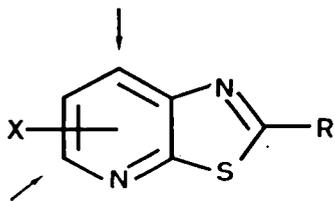


- le cycle pyridinique lui-même,
- le groupement R porté par le cycle thiazole.

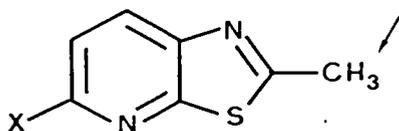
Notre intérêt s'est principalement porté sur les phényl-2, furyl-2, méthyl-2, p. tolyl -2 thiazolo [5,4-b] pyridines et sur les p. tolyl -2 thiazolo [4,5-b] et [4,5-c] pyridines.

Nous avons ainsi, selon les modèles retenus, envisagé trois cas possibles de fonctionnalisation dont la procédure s'est déroulée de la façon suivante :

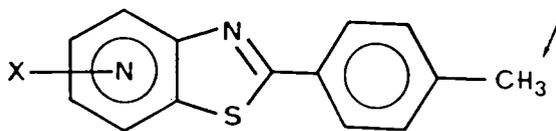
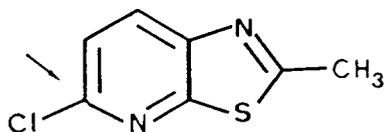
**A/** Modifications chimiques par métallation sur le cycle pyridinique pour les "[5,4-b]". Cette étude a été réalisée à partir des modèles arylés sur le noyau thiazole.



B/ Fonctionnalisation par métallation des méthyl-2 et chloro-6-méthyl-2 thiazolo [5,4-b] pyridines au niveau du groupement méthyle.



C/ Elaboration à partir des p.tolyl-2 thiazolo [5,4-b], [4,5-b] et [4,5-c] pyridines d'analogues aza de composés possédant des propriétés d'antagonistes calciques et fonctionnalisation de la chloro-6 méthyl-2 thiazolo [5,4-b] pyridine. Cette étude a été réalisée en collaboration avec la Société R.L. - C.E.R.M., filiale du groupe international AKZO, localisée à Riom.



A/ MODIFICATIONS CHIMIQUES PAR METALLATION SUR LE CYCLE PYRIDINIQUE DE THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINES.

Deux positions,  $\alpha$  et  $\delta$  par rapport à l'atome d'azote de la pyridine, les plus défavorisées vis à vis d'une substitution électrophile<sup>1</sup>, ont retenu notre attention dans cette étude.

L'objectif de ce travail étant de fonctionnaliser le cycle pyridinique par l'introduction d'un groupement alkyle, il nous a paru logique d'envisager cette approche en utilisant l'interconversion métal-hydrogène, autrement dit, la métallation<sup>2</sup>.

1°/ Introduction d'un groupement électrophile en  $\alpha$  du cycle pyridinique.

Il n'existe en fait qu'assez peu de méthodes disponibles pour l'alkylation directe en  $\alpha$  des pyridines ou de leurs systèmes dérivés. Rappelons que la réaction de Friedel et Crafts bien exploitée en série benzénique n'a pas lieu avec de tels systèmes déficients en électrons  $\pi$ .

Néanmoins, depuis de nombreuses années, plusieurs équipes ont développé certaines stratégies d'accès vers ces modèles et ont obtenu des résultats intéressants mais qui concernent surtout la pyridine elle-même.

En effet, dès 1957, différents auteurs utilisent la réaction d'Emmert-Assendorf<sup>3</sup> afin de synthétiser des pyridines substituées en 2 : ils recommandent de faire réagir un ester, une cétone ou un aldéhyde avec la pyridine en présence d'un métal (Schéma 1).

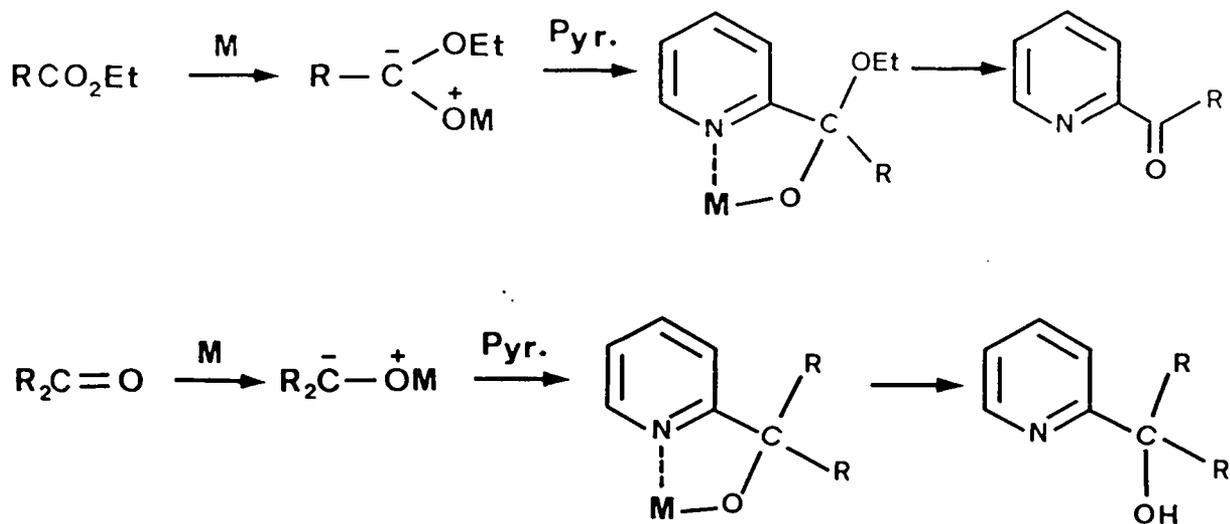


Schéma 1

Une étude systématique de tous les paramètres influant sur cette réaction a permis de conclure que la nature de l'électrophile est déterminante.

En effet, si les rendements sont relativement bons avec les cétones aromatiques, ils se révèlent faibles dans le cas des aldéhydes et quasiment nuls lorsque l'on utilise un électrophile aliphatique.

Plus tard, en 1972, Abramovitch et Coll. ont rapporté qu'il était possible de fonctionnaliser la pyridine en  $\alpha$  avec de bons rendements et sans restriction apparente par le passage à la forme N-oxyde<sup>4</sup> (Schéma 2).

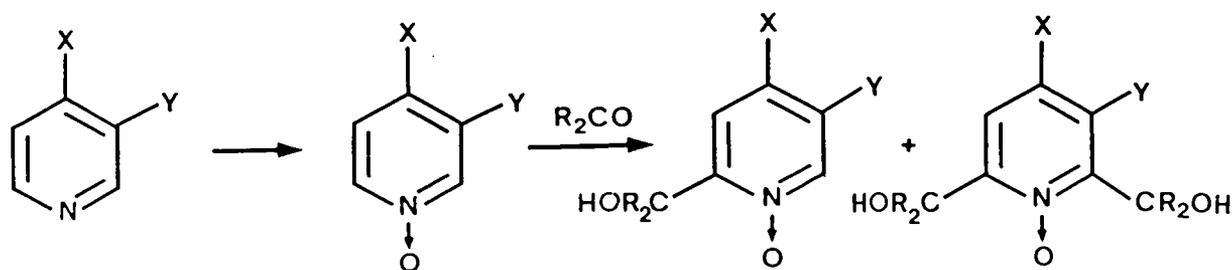


Schéma 2

Ils préconisent de traiter cette pyridine N-oxyde avec une solution de butyllithium à  $-65^{\circ}\text{C}$  dans le tétrahydrofurane (THF). Le dérivé lithié ainsi formé est ensuite piégé par un agent électrophile (aldéhyde, cétone). Les auteurs proposent pour cette réaction, un mécanisme faisant intervenir un effet de chélation provoquant alors l'abstraction du proton voisin du groupement N-oxyde le plus acide (Schéma 3).

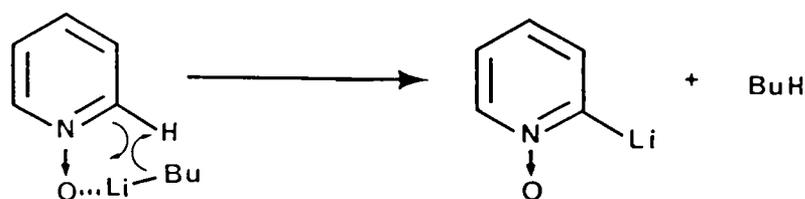


Schéma 3

En 1981, une équipe japonaise a mis au point une stratégie de synthèse relativement simple pour introduire un groupement acyle en 2 dans un noyau pyridinique ou quinoléinique. Les auteurs recommandent de traiter une chloro (ou bromo) pyridine par une solution de triméthylstannane de sodium afin d'obtenir les dérivés stanneux correspondants<sup>5</sup> (Schéma 4).

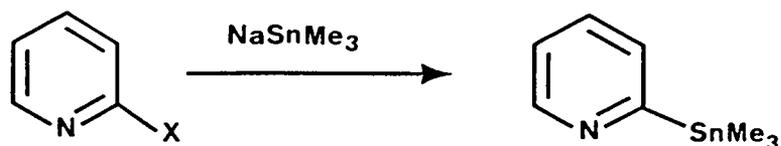


Schéma 4

Puis, ceux-ci directement mis en présence de chlorure d'acide fournissent alors avec de bons rendements les dérivés acylés désirés<sup>6</sup> (Schéma 5).



Schéma 5

Sur la base de ces données bibliographiques, nous avons essayé d'utiliser quelques-unes de ces méthodes sur nos différents modèles et de définir, de la sorte, dans quelle mesure ces procédés étaient transposables à nos systèmes.

Pour cette étude, nous nous sommes inspirés principalement de la méthode décrite par Abramovitch qui propose d'effectuer la métallation par l'intermédiaire de la forme N-oxyde.

Nous avons, dans un premier temps, réalisé l'oxydation de thiazolopyridines avec de l'acide métachloroperbenzoïque (mCPBA) dans le chloroforme à ébullition<sup>7</sup>. Il est apparu que seul l'atome d'azote du cycle pyridinique était oxydé. Ce résultat était toutefois prévisible puisqu'il est bien connu que la paire électronique de l'atome d'azote du cycle thiazole est beaucoup moins réactive vis à vis d'une attaque électrophile<sup>8</sup> (Schéma 6).

Notons également qu'il n'a pas été observé, lors de cette réaction, de produits résultant de l'oxydation de l'atome de soufre.

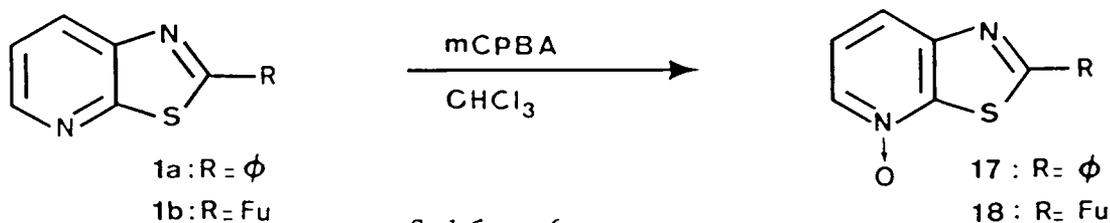


Schéma 6

Nous avons ensuite traité les composés avec une solution de n-butyllithium à  $-65^{\circ}\text{C}$ . Puis, les dérivés lithiés ont été piégés avec deux aldéhydes, l'éthanal et le furfural, et avec une cétone, l'acétophénone, pour fournir les hétérocycles substitués 19a-c et 20 correspondants (Schéma 7 - Tableau I).

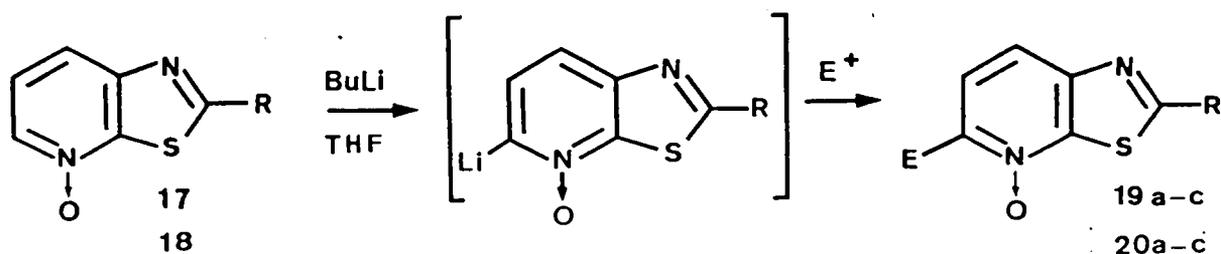


Schéma 7

Thiazolopyridines substituées	R	E	Rdt %	Pf °C
19a	-Ph	-CHCH <sub>3</sub> OH	67	178-180
19b	-Ph	-CHF <sub>u</sub> OH	65	190-192
19c	-Ph	-CCH <sub>3</sub> PhOH	62	222-224
20	-Fu	-CHCH <sub>3</sub> OH	59	186-188

TABLEAU I

Après avoir synthétisé, par cette méthode, diverses thiazolopyridines substituées, nous avons voulu compléter notre étude par l'examen de l'introduction d'un groupement électrophile sur la position  $\delta$  du noyau pyridinique.

### 2°/ Introduction d'un groupement électrophile sur la position 4 du noyau pyridinique

Récemment, Quequiner et Coll., dans une revue consacrée exclusivement à la métallation de systèmes déficients en électrons  $\pi$ <sup>9</sup>, ont rapporté que certains substituants appropriés jouaient le rôle "d'ortho-orienteur". Ces groupements possédant un fort caractère inductif attracteur augmentent d'une part l'acidité du proton en ortho et stabilisent d'autre part l'espèce lithiée transitoire formée. On explique souvent cette étape d'abstraction de l'hydrogène par le mécanisme de Boderline (Schéma 8).

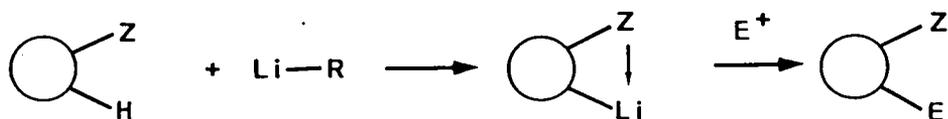


Schéma 8

Toutefois, il est aussi connu que la métallation de l'anisole, par exemple, a lieu en ortho du groupement méthoxy<sup>10</sup> (Schéma 9).

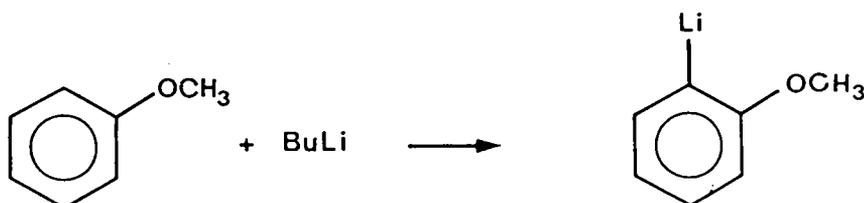


Schéma 9

L'interconversion métal-hydrogène, dans ce cas, fait intervenir, dans un premier temps, une interaction électronique entre la paire libre de l'atome d'oxygène et le métal ; l'abstraction du proton s'effectuant ensuite selon un mécanisme classique à quatre centres<sup>10</sup> (Schéma 10).

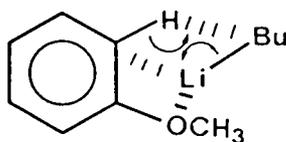


Schéma 10

A partir de ces résultats, l'atome d'azote du cycle thiazole pouvant être considéré comme un groupement ortho-orienteur, il nous a paru possible de diriger la lithiation vers la position  $\delta$  du cycle pyridinique.

Nous avons conservé, pour effectuer cette étude, une aryl-2 thiazolo [5,4-b] pyridine.

Quéquiner et Coll. ont montré dans le cas de lithiation directe sur certaines pyridines<sup>11</sup> qu'il était préférable d'utiliser comme agent métallant le diisopropyl-amidure de lithium (LDA). En effet, ce dernier étant beaucoup moins nucléophile

que le butyllithium, toutes les réactions parasites d'addition sur la double liaison C=N sont évitées.

Ce réactif est synthétisé in situ à l'aide d'une solution de n-butyllithium et d'isopropylamine dans le THF à  $-78^{\circ}\text{C}$ .

La réaction, dans le cas de la phényl-2 thiazolo [5,4-b] pyridine, est régiospécifique et donne le dérivé substitué en  $\delta$  avec un bon rendement. Le réactif électrophile employé est l'acétaldéhyde (Schéma 11).

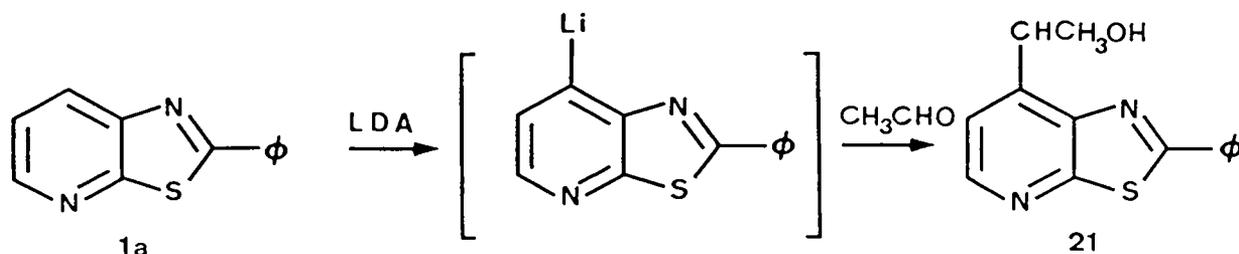


Schéma 11

Il faut cependant noter que ce type de réaction n'est observable que lorsque le noyau thiazole est substitué par une entité aromatique hydrocarbonée. En effet, avec la furyl-2 thiazolo [5,4-b] pyridine, la réaction reste régiospécifique mais la métallation se fait de préférence sur l'entité hétéroaromatique et l'électrophile se fixe alors prioritairement en  $\alpha$  du groupement furyle (Schéma 12).

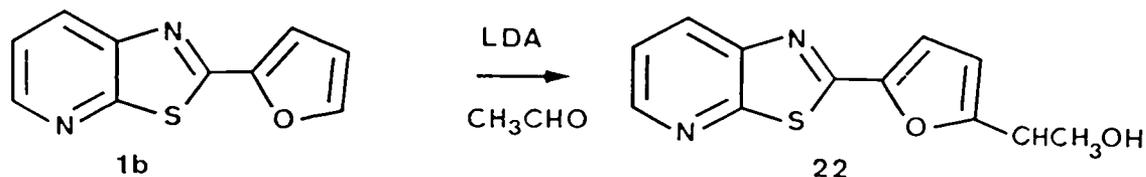


Schéma 12

De plus, lors de ces deux réactions, il n'est pas observé, contrairement aux résultats décrits pour la pyridine<sup>12</sup>, la formation de bis-adduits en 2-2' (Schéma 13).

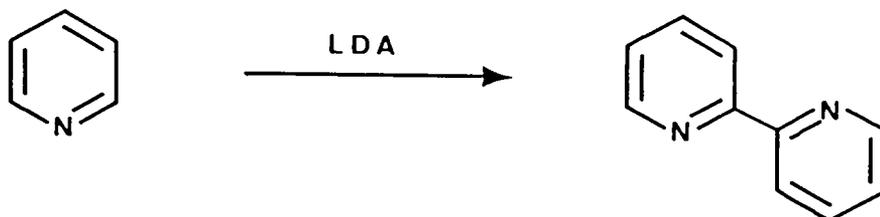


Schéma 13

Par conséquent, lorsque le groupement porté par le cycle thiazole ne présente pas d'hydrogène suffisamment acide, la réaction est entièrement orientée vers la position  $\delta$  du cycle pyridinique.

◊ Influence d'un substituant sur le noyau pyridinique. Essai d'introduction d'un groupement électrophile en  $\beta$ .

Se référant aux travaux de Gribble ayant trait à la synthèse d'halogéno-2 lithio-3 pyridines<sup>13</sup> (Schéma 14), nous nous sommes demandés si l'introduction d'un



Schéma 14

atome de chlore dans nos systèmes, en particulier en  $\alpha$  sur le noyau pyridinique, pouvait changer la régio-sélectivité de la réaction et ainsi orienter la lithiation vers la position  $\beta$ .

Nous avons réalisé cette étude sur la chloro-6 phényl-2 thiazolo [5,4-b] pyridine. Après avoir effectué sur ce modèle la lithiation suivant le processus classique, l'électrophile utilisé étant l'éthanal, il nous est apparu que seule la position  $\delta$  du cycle pyridinique était substituée (Schéma 15).

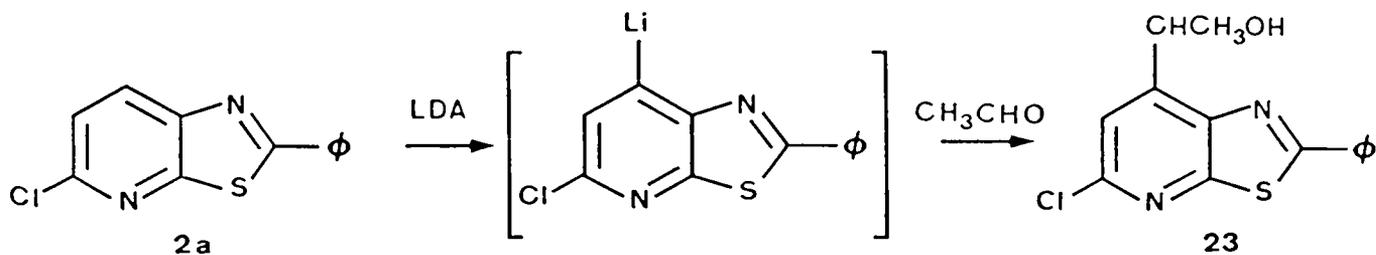


Schéma 15

Il semblerait donc que notre hypothèse, selon laquelle l'azote du cycle thiazole participe à la stabilisation du dérivé lithié, soit confirmée. Le mécanisme pouvant se schématiser selon le schéma 16.

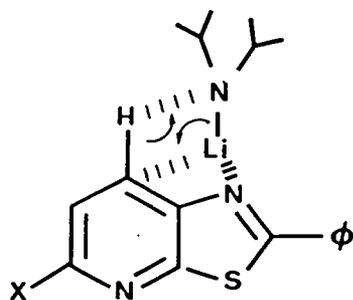


Schéma 16

♦ Application : synthèse d'un  $\beta$ -diméthylaminoéthyl éther 24.

L'intérêt de cette lithiation directe réside principalement dans la possibilité de synthétiser, avec d'assez bons rendements, des composés possédant un squelette thiazolopyridinique sur lequel on peut fixer un motif caractéristique des dérivés antihistaminiques<sup>14</sup>.

Rappelons que leur formule chimique est représentée par le groupement :



où X = N, O ou  $\dot{C}$ .

Dans notre cas, le substituant R serait une thiazolopyridine et X un atome d'oxygène. Pour accéder à un tel composé, nous avons effectué la synthèse de Williamson<sup>15</sup> sur le modèle décrit plus haut, ce qui permet d'introduire le groupement diméthylamino-2 éthyle  $((-CH_2)_2N(CH_3)_2)$  et d'obtenir ainsi l'éther correspondant (Schéma 17).

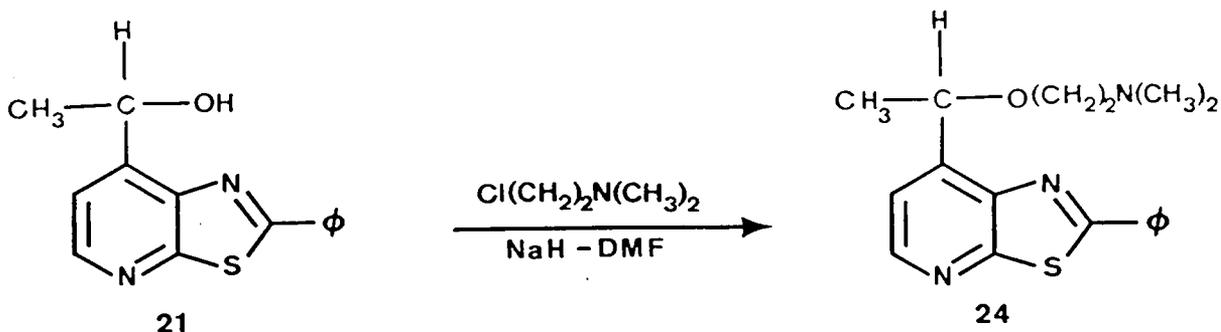


Schéma 17

♦ Remarque concernant le mécanisme de la lithiation par le LDA

Newkome a récemment montré, en étudiant par résonance paramagnétique électronique (R.P.E.) la réaction de couplage de la pyridine avec le LDA dans le THF<sup>16</sup>, que l'obtention du bis-adduit en 2-2' était probablement due à la formation d'un radical anion intermédiaire (Schéma 18). En effet, il est bien connu que le LDA peut être considéré vis à vis de certaines molécules comme un donneur d'électrons<sup>17</sup>. Il semblerait donc qu'il ne s'agisse pas dans ce cas d'un mécanisme se limitant à un procédé purement anionique faisant intervenir un carbanion qui proviendrait de l'abstraction d'un hydrogène par le LDA.

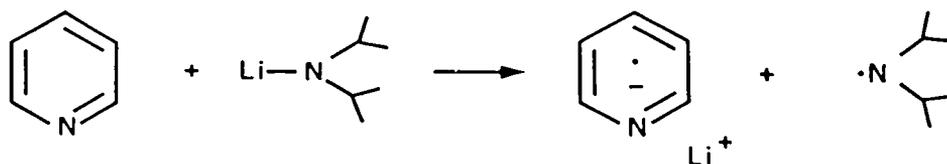


Schéma 18

B/ FONCTIONNALISATION PAR METALLATION DES METHYL-2 ET CHLORO-6 METHYL-2 THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINES.

Il est bien connu que les composés hétérocycliques comme la méthyl-2 oxazoline<sup>18</sup>, la méthyl-2 thiazoline<sup>19</sup>, la méthyl-2 oxazine<sup>20</sup> et le méthyl benzo-thiazole<sup>21</sup> représentent en synthèse organique un "outil" intéressant. En effet, ces systèmes possédant un groupement méthyle activé peuvent être considérés comme des énolates masqués à cause de la grande convertibilité du cycle thiazole en un groupement carbonyle<sup>22</sup>.

A titre d'exemple, Altman et Coll.<sup>23</sup> ont rapporté une synthèse d'aldéhyde basée sur l'hydrolyse de thiazolidines utilisant le chlorure de mercure comme catalyseur (Schéma 19).

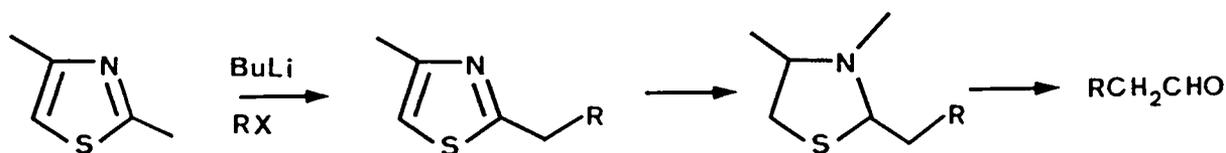
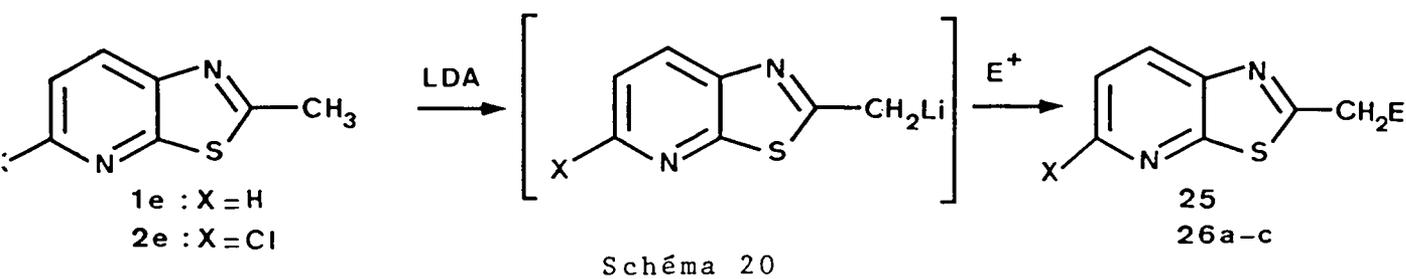


Schéma 19

Sur la base de la 1ère étape de ce schéma réactionnel, nous avons envisagé la lithiation des modèles 1e et 2e.

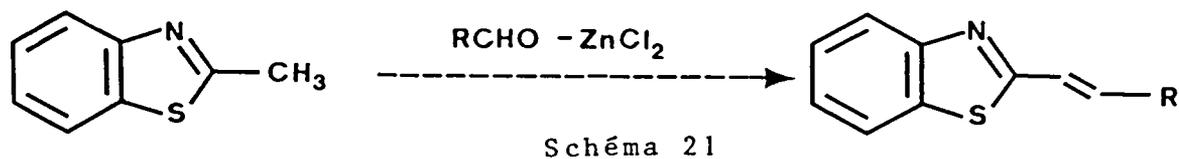
Dans les deux cas, la métallation a été effectuée avec du LDA dans une solution de THF refroidie à -78°C et l'on observe la formation des dérivés substitués sur le méthyle 25 et 26a-c avec de bons rendements (Schéma 20 - Tableau II).



Thiazolopyridines					
Substituées	X	E	Rdt %	Pf °C	
25	H	-CHCH <sub>3</sub> OH	71	huile	
26a	Cl	-CHCH <sub>3</sub> OH	67	63-65	
26b	Cl	-CHF <sub>u</sub> OH	66	90-97	
26c	Cl	-CCH <sub>3</sub> PhOH	69	141-143	

**TABLEAU II**

Cette réaction est d'une part régiospécifique et elle constitue d'autre part une voie d'accès vers différents alcools difficilement accessibles par une autre méthode. En effet, ces réactions de condensation souvent réalisées en présence de catalyseurs acides ou basiques, comme le chlorure de Zinc<sup>24</sup> par exemple, fournissent le dérivé styryle correspondant résultant de la déshydratation de l'alcool intermédiaire ; la réaction ne pouvant pas habituellement s'arrêter à ce stade (Schéma 21).



C/ FONCTIONNALISATION DE LA CHLORO-6 METHYL-2 THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINE ET DES p-TOLYL THIAZOLO [5,4-b], [4,5-c] et [5,4-c] PYRIDINES.

Le travail qui va être présenté ici a été réalisé en étroite collaboration avec la Société R.L. - C.E.R.M. Il a eu principalement pour objectif de démontrer le potentiel synthétique de certaines thiazolopyridines et de synthétiser diverses molécules pouvant s'intégrer dans les axes pharmacologiques suivants :

- système nerveux central : antidépresseurs
- cardiovasculaire : antihypertenseurs, inhibiteurs calciques.

Dans ce but, le département chimie du C.E.R.M. a effectué, dans l'axe antidépresseur, la synthèse d'un analogue de la Quipazine à partir de pipérazine et de chloro-6 méthyl-2 thiazolo [5,4-b] pyridine, intermédiaire préparé par l'équipe de Lille (Schéma 22).

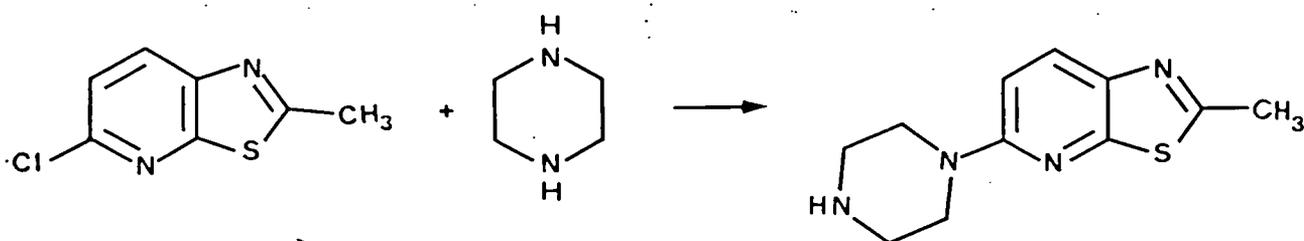
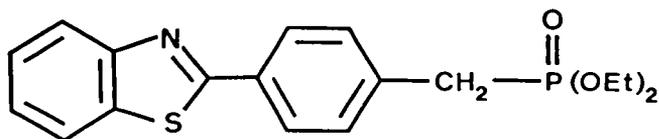


Schéma 22

Cette fonctionnalisation par substitution nucléophile mettant à profit la mobilité de l'atome de chlore en 6 sur le noyau pyridinique montre ainsi qu'il est possible d'introduire des groupements fonctionnels divers dans nos systèmes.

En effet, en remplaçant la partie quinoléine de la Quipazine par le groupement thiazolopyridine, on peut espérer améliorer la sélectivité du composé vis à vis des récepteurs  $\alpha$  adrénergiques et/ou diminuer la cardiotoxicité du produit de référence.

Une autre action a été engagée dans le domaine des inhibiteurs calciques. Dans le cadre de cette recherche, nous avons été amenés à réaliser la synthèse d'analogues azotés du produit KB 944 (Fostedil) qui a été étudié par les firmes Kanebo et Abbott<sup>25</sup> mais qui, pour des raisons de toxicité, a été stoppé au stade des études cliniques. Ce produit, possédant des activités antagonistes calciques, devait être utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine.



KB 944

Néanmoins, nous avons pensé, par la modification structurale envisagée, c'est à dire la synthèse d'isostères du KB 944 en substituant le cycle benzénique par un cycle pyridinique, atténuer cette toxicité.

En effet, l'introduction d'un atome d'azote permet d'une part d'augmenter la basicité du système donc d'influencer des paramètres déterminants en pharmacologie tels que l'absorption, les taux plasmatiques, les temps de demi-vie, etc... et d'autre part, d'envisager une voie métabolique différente de celle du KB 944, notamment la N-oxydation du système favorisant l'élimination du produit par les voies rénales (Schéma 23).

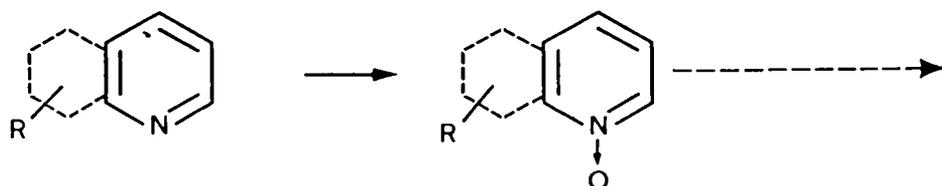


Schéma 23

Les synthèses des analogues aza ont été réalisées de la façon suivante :

$\alpha$ ) Préparation des thiazolopyridines nécessaires selon les procédés décrits dans le premier chapitre,

$\beta$ ) Bromation de ces thiazolopyridines par la NBS dans  $\text{CCl}_4$ <sup>25</sup>,

$\delta$ ) Réaction d'Arbusov : substitution nucléophile du brome par  $\text{P}(\text{OEt})_3$ <sup>25</sup>.

Le premier composé a été synthétisé en utilisant la p-tolyl-2 thiazolo [5,4-b] pyridine comme intermédiaire (Schéma 24).

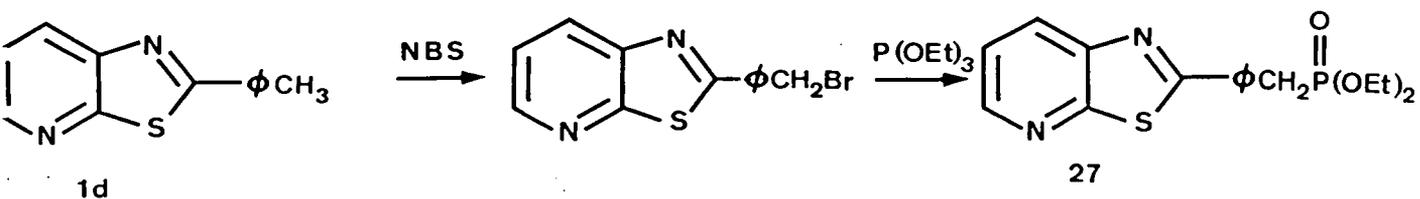


Schéma 24

Nous avons ensuite préparé d'autres systèmes isomères de position sur la pyridine susceptibles de présenter un "caractère aromatique" plus proche de la structure cible (KB 944).

Ces synthèses ont été effectuées à partir des p-tolyl-2 thiazolo [4,5-b] et [4,5-c] pyridines (Schéma 25).

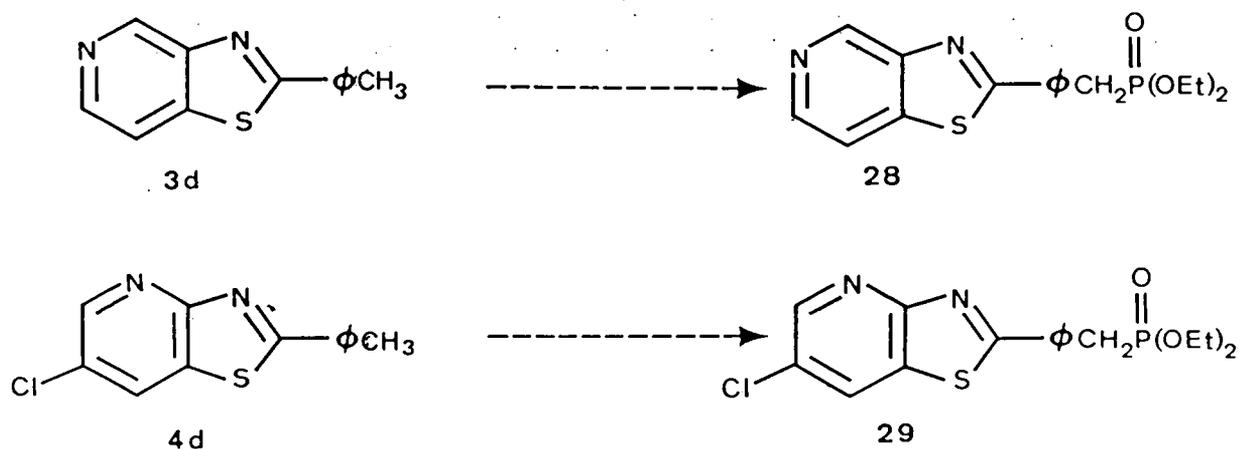


Schéma 25

En effet, dans ces deux derniers composés, la position de l'azote provoque, au niveau du site du soufre, une densité électronique moindre d'où il en résulte une meilleure analogie avec la molécule cible.

## D/ CONCLUSION

Il a été démontré dans ce chapitre que les thiazolopyridines précédemment décrites peuvent représenter un potentiel synthétique important. Ainsi, il a pu être mis en évidence que la fonctionnalisation de ces hétérocycles condensés pouvait permettre d'accéder soit par substitution électrophile, soit par substitution nucléophile à différents analogues de systèmes quinoléiniques ou benzothiazoliques.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. D.M. SMITH, in "Comprehensive Organic Chemistry", D.H. BARTON et W. DOLLIS éd., Vol.4, p 14-15 (1979)
2. K. SCHOFIELD, in "Heteroaromatic Nitrogen Compounds : Pyrroles and pyridines", Butterworths, London, p 170 (1967)
3. G. BRYANT BACHMAN, M. HAMER, E. DUNNING et R.M. SCHISLA, *J. Org. Chem.*, 22, 1296 (1957)
4. R.A. ABRAMOVITCH, E.M. SMITH, E.E. KNAUS et M.SAHA, *J. Org. Chem.*, 37, 1690 (1972)
5. Y. YAMAMOTO et A. YANAGI, *Heterocycles*, 16, 1161 (1981)
6. Y. YAMAMOTO et A. YANAGI, *Heterocycles*, 19, 14 (1982)
7. A.R. KATRITZKY et J.M. LAGOWSKI, *Chemistry of the Heterocyclic N-oxides*, in "Organic Chemistry", A.T. BLÖMQUIST éd., Vol.19, p 22-56 (1971)
8. J.V. METZGER, in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A.R. KATRITZKY et C.W. REES éd., Vol.6, p 251-252 (1984)
9. F. MARSAIS et G. QUEGUINER, *Tetrahedron*, 39, p 2009 (1983)
10. B.J. WAKEFIELD, in "The Chemistry of Organolithium Compounds", Pergamon Press Ltd., p 38-40 (1974)
11. T. GUNGOR, F. MARSAIS et G. QUEGUINER, *J. Of Organometallic. Chem.*, 215, 139 (1981)
12. A.J. CLARKE, S.Mc NAMARA, et O. METH-COHN, *Tetrahedron Letters*, 2373 (1974)
13. G.W. GRIBBLE et M.G. SAULNIER, *Tetrahedron letters*, 21, 4137 (1980)
14. C.H. TILFORD, R.S. SHELTON et M.G.V. CAMPEN, *J. Org. Chem.*, 70, 4001 (1948)
15. J. MARCH, in "Advanced Organic Chemistry", J. Wiley et Sons Inc., p 342-343 (1985)
16. G.R. NEWKOME, D.C. HAGER, *J. Org. Chem.*, 47, 599 (1982)
17. E.C. ASHBY, A.B. GOEL, R.N. DE PRIEST, *J. Org. Chem.*, 46, 2429 (1981)
18. A.I. MEYERS, D.L. TEMPLE, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 6644 (1970)
19. A.I. MEYERS, J.L. DURANDETTA, R. MUNAVU, *J. Org. Chem.*, 40, 2021 (1975)

20. A.I. MEYERS et Colls, *J. Org. Chem.*, 38, 36 (1973)
21. H. CHIKASHITA, S. IKEGAMI, T. OKUMURA, K. ITOH, *Synthesis*, 375 (1986)
22. E.J. COREY, D.L. BOGER, *Tetrahedron Letters*, 5 (1978)
23. L.J. ALTMAN et S.L. RICHHEIMER, *Tetrahedron Letters*, 4709 (1971)
24. W. RIED, S. HINSHING, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 600, 47 (1956)
25. T. GORO, N. TAKASHI, Y. KOICHIRO, O. MITSUO et M. TOMINORI, KANEBO, Ltd, *Brevet Européen*, 0010 120 (1978)

--0000000--

CHAPITRE III

--0000000--

SYNTHESE D'ALKYL et D'ARYL-2 (4H) PYRIDO[3,2-e] THIAZINE-1,3  
ONES-4 ET D'ALKYL et D'ARYL-2 (4H) THIOPYRANNO[2,3-b]  
PYRIDINE ONES-4

Nous avons vu que le schéma général décrit dans le premier chapitre permet essentiellement de générer des hétérocycles à cinq chaînons juxtaposant un noyau pyridinique.

Nous nous proposons ici de présenter une extension du procédé réactionnel à d'autres systèmes bicycliques, en particulier aux termes supérieurs à six chaînons.

Notons que les méthodes de synthèse qui vont être exposées dans ce chapitre tirent également parti de la mobilité d'un halogène sur un noyau pyridinique et du pouvoir nucléophile des anions sulfurés. Cette étude a été complétée par l'introduction dans certains des modèles préparés de motifs appropriés permettant l'accès aux homologues "aza" de systèmes à activité principale antagoniste calcique.

Nos investigations se sont principalement portées sur l'élaboration de deux "charpentes" polyhétérocycliques dont les formules générales correspondent aux aryl et alkyl-2 (4H) pyrido[3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 (A) et aux aryl et alkyl-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine ones-4 (B).



Notons que si ces modèles sont bien connus en série benzo<sup>1</sup>, ils restent extrêmement peu étudiés en série pyrido<sup>2</sup>.

A/ SYNTHÈSE D'ARYL ET D'ALKYL-2 (4H) PYRIDO[3,2-e] THIAZINE-1,3-ONES-4. 30a-f, 31.

Si le chimiste organicien dispose actuellement d'une gamme très étendue de méthodes d'accès vers des systèmes polyhétérocycliques condensés extrêmement variés, un certain nombre de ceux-ci, même de structure relativement simple, demeurent néanmoins inaccessibles. Ceci est probablement dû au fait que certains des réactifs nécessaires à leur élaboration sont difficilement synthétisables ou que les conditions requises pour provoquer la fermeture des cycles, par électro ou hétérocyclisation sont généralement très restrictives.

Les aryl-2 et alkyl-2 (4H) pyrido[3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 (A) appartiennent à cette catégorie de produits.

**1°/ Méthode de synthèse de quelques pyrido[3,2-e] thiazine-1,3 ones-4**

A notre connaissance, il n'existe que très peu de méthodes d'élaboration de ce squelette polyhétérocyclique. On peut citer les travaux effectués par une équipe japonaise<sup>3</sup> qui, par traitement de (chloro-2 nicotinoylthio) phényl-4 isothiazoline-3 thione-5 avec divers dérivés acétyléniques a pu provoquer la formation d'un tel squelette (Schéma 1).

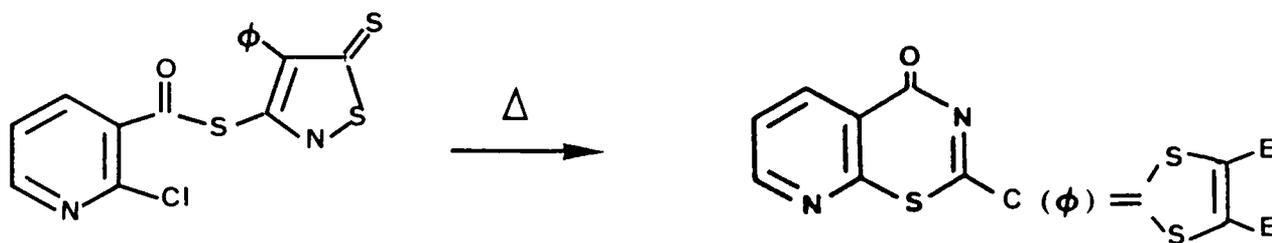


Schéma 1

Les auteurs considèrent cette cyclisation intramoléculaire un peu particulière comme une variation de la synthèse de Hantzsch des thiazoles<sup>4</sup>.

Deux équipes ont plus récemment développé une autre stratégie d'accès à ce type de composés<sup>5,6</sup>. Elles recommandent de condenser directement le chloro-2-nicotinoate d'éthyle avec des thiourées diversement substituées (Schéma 2).

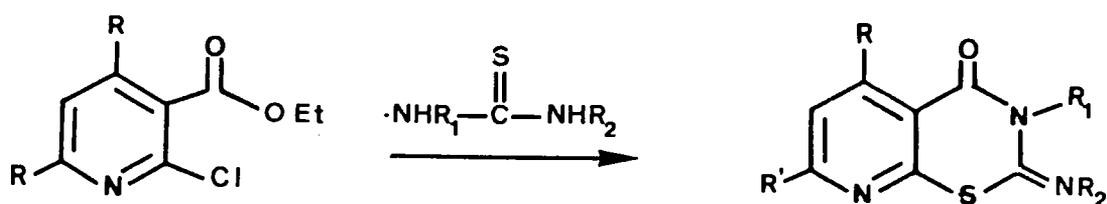


Schéma 2

Les différents modèles élaborés ont fait l'objet de tests pharmacologiques préliminaires qui démontrent leur activité au niveau du système nerveux central<sup>6</sup>.

Récemment, Kosciak et Coll. ont proposé une voie d'accès vers ces systèmes bicycliques préconisant le traitement du chloro-2 nicotinoylisocyanate soit par un thiol<sup>7</sup> soit par une amine primaire ou secondaire<sup>8</sup> (Schéma 3).

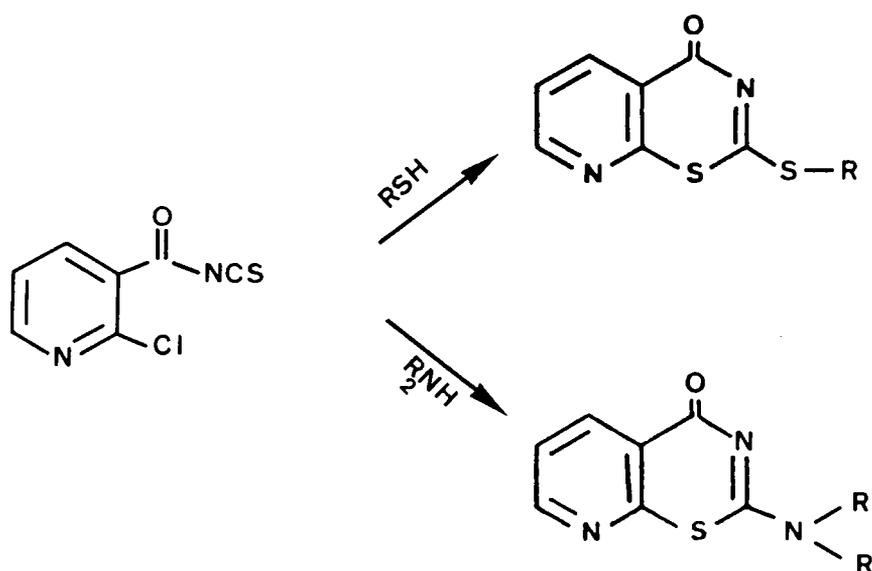


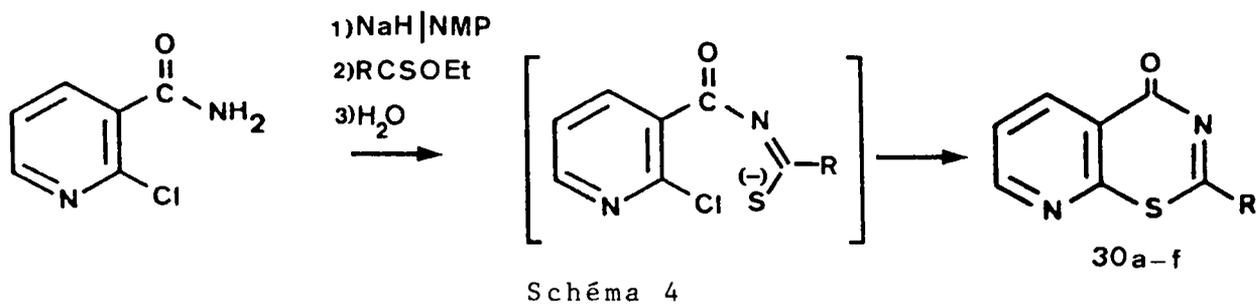
Schéma 3

On obtient alors les alkylthio-2 (4H) pyrido[3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 et les amino-2 (4H) pyrido[3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 respectivement. Mais les rendements sont moyens dans les deux cas et, surtout, la méthode est très restrictive puisqu'elle limite considérablement la possibilité d'introduire des groupements divers, aromatiques ou aliphatiques, en  $\alpha$  de l'atome d'azote et de l'atome de soufre.

Sur la base du schéma réactionnel général décrit dans le premier chapitre, nous avons développé une nouvelle méthode d'élaboration de ces systèmes bicycliques à deux fois six chaînons.

## 2°/ Méthode mise au point au laboratoire

Elle consiste à condenser directement l'anion du chloro-2 nicotinamide, produit commercial, avec divers thioesters aromatiques. Cette réaction de cyclocondensation fournit, avec de bons rendements, les aryl-2 (4H) pyrido[3,2-e]thiazine-1,3 ones-4 désirées (Schéma 4 et Tableau I).



Le choix de la base et du solvant de réaction est primordial dans ce cas. En effet, l'utilisation d'une solution de n-butyllithium s'avère peu judicieuse puisque pouvant donner lieu à des réactions secondaires d'addition sur le carbonyle de l'amide. L'hydrure de sodium (NaH) semble être mieux adapté pour générer l'anion du chloro-2 nicotinamide.

En outre, si la réaction est effectuée dans un solvant comme le THF ou le dioxanne, les rendements sont assez faibles. Pour améliorer ces cyclisations, nous nous sommes inspirés d'une méthode décrite par Spitulnik<sup>9</sup> lors de la synthèse de benzothiazines. Dans son article, l'auteur préconise de réaliser la condensation dans un solvant à haut point d'ébullition, la N-méthylpyrrolidinone (NMP), en présence d'hydrure de sodium.

Produits cyclisés	R	Rdt %	Pf°C
30a	Ph	63	166-167
30b	p-Cl-Ph	65	209-211
30c	p-Me-Ph	66	207-208
30d	p-OMe-Ph	64	223-225
30e	-Furyl	62	204-206
30f	-Thiényl	63	222-223

**TABLEAU I**

Dans le cas des composés alcoylés où la condensation nécessite un thioester aliphatique, un produit a été préparé et il a été obtenu exclusivement sous la forme tautomère où la double liaison est exocyclique (Schéma 5).



Schéma 5

### 3°/ Mécanisme

Il est possible d'envisager deux hypothèses concernant le mécanisme de cette réaction. Le premier, qui semble être le plus probable, est une substitution nucléophile aromatique classique déjà décrite pour les thiazolopyridines. Il est illustré par le schéma 6.

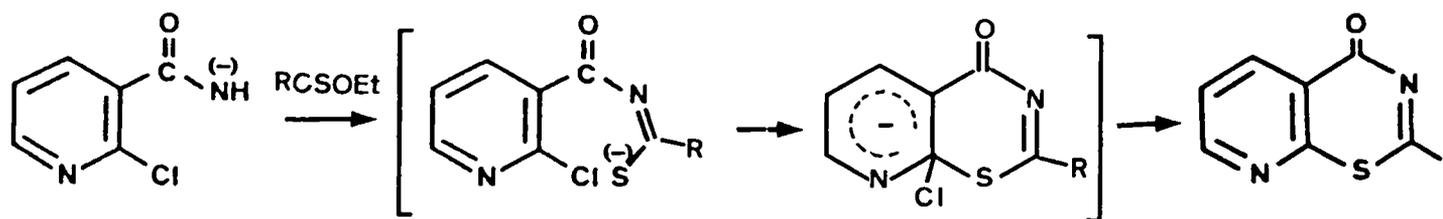


Schéma 6

Le second s'inspire en réalité d'un mécanisme d'une réaction similaire effectuée sur un système  $\beta$ -chloro-vinyl-carbonyl Cl-C=C-C=O<sup>10</sup>, où les auteurs décrivent un processus péricyclique dans lequel la substitution de l'atome de chlore serait une cycloaddition polaire intramoléculaire<sup>11</sup> (Schéma 7).

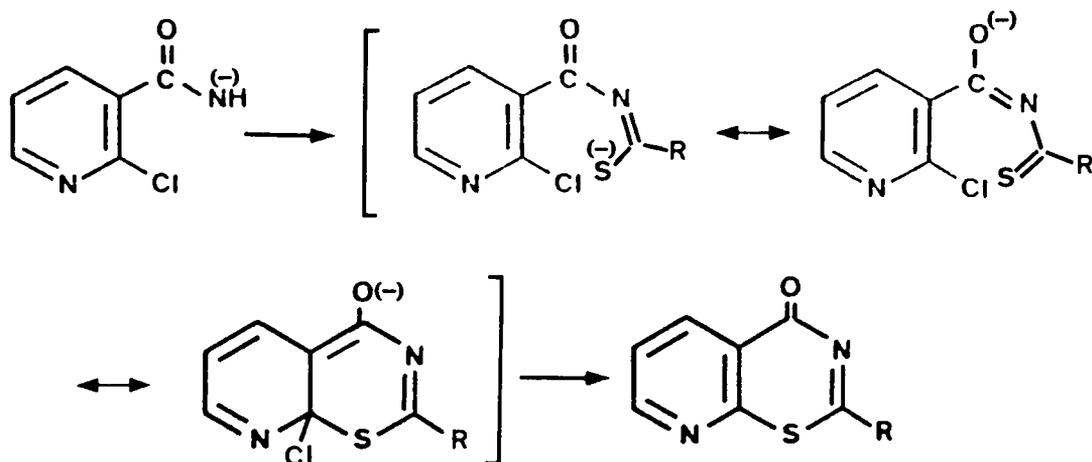


Schéma 7

Il faut également noter, comme nous l'avons observé pour les thiazolo-pyridines, que la présence d'un atome de chlore est nécessaire pour effectuer la réaction d'hétérocyclisation.

En effet, lorsque l'on réalise la condensation du nicotinamide avec le thiobenzoate d'éthyle par exemple, c'est le thioimide 33 qui est obtenu avec un bon rendement (Schéma 8). Dans ce cas, aucun produit de cyclocondensation n'a pu être décelé dans le mélange réactionnel.

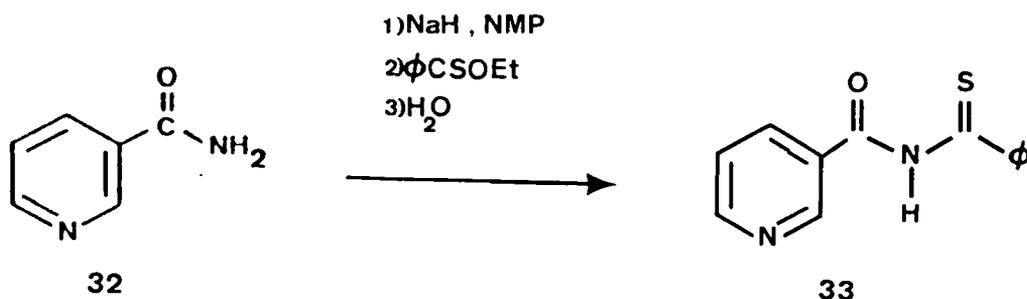


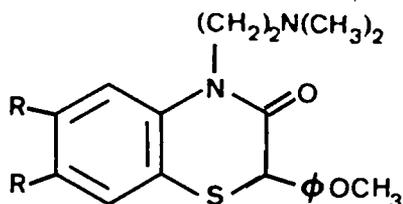
Schéma 8

### B/ REDUCTION ET ALKYLATION D'ARYL-2 (4H) PYRIDO[3,2-e] THIAZINE-1,3 ONES-4.

Alors que les dérivés N-substitués de certaines benzothiazines<sup>12,13</sup> suscitent, depuis ces dernières années, beaucoup d'intérêt tant d'un point de vue synthétique que pharmacologique, aucune étude n'a été effectuée sur les dérivés aza N-substitués correspondants.

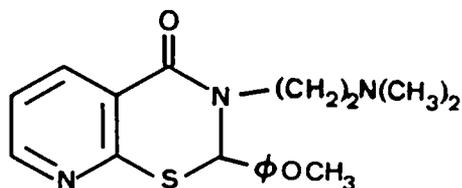
En effet, on connaît le rôle important que jouent les benzothiazines dans le domaine des anti-inflammatoires<sup>14</sup>, des antihypertenseurs<sup>15</sup> et des antidépresseurs<sup>16</sup>. A ce titre, le travail de Krapcho et Coll. illustre tout à fait cette diversification d'activités. Depuis de nombreuses années, cette équipe s'est axée sur la synthèse d'aryl-2 (4H) benzothiazine-1,4 ones-3 et d'aryl-2 (4H) benzothiazine-1,3 ones-4<sup>18</sup> N-substituées, s'intéressant principalement à l'établissement d'une corrélation structure-activité.

En outre, la synthèse de produits présentant des propriétés antagonistes calciques de formule générale,



a été étudiée et développée dans un brevet déposé par la Société SANTEN.

Il nous a semblé intéressant, à partir de la nouvelle gamme de composés dont nous avons élaboré la synthèse au laboratoire, de "bâtir" un modèle dans lequel on puisse retrouver les motifs structuraux principaux de ces composés. C'est ainsi que nous nous sommes fixés comme objectif la synthèse de la N-(diméthylamino-2 éthyl)-p-méthoxy-phényl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido[3,2-e] thiazine-1,3 one-4 dont la structure est représentée ici :



Notons que la préparation de ce composé a été envisagée suivant le même objectif que celui exposé dans le cadre du paragraphe concernant l'élaboration de squelette du type "aza KB 944" du deuxième chapitre.

Cette synthèse a nécessité :

- 1) la construction du squelette pyridothiazine-one approprié,
- 2) la réduction de la double liaison C=N,
- 3) l'alkylation de l'atome d'azote.

#### 1°/ Elaboration du modèle de base

La méthode permettant de synthétiser ce type de squelette a été détaillée dans le §A de ce chapitre. Les essais de réduction et d'alkylation ont été effectués sur le composé 30d.

#### 2°/ Réduction de la double liaison C=N

Elle a pu être menée à bien en utilisant le borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) dans l'éthanol à ébullition. En effet, ce réactif est un bon agent réducteur des liaisons imines<sup>19</sup>. De plus, ce procédé relativement "doux" permet ainsi d'éviter l'ouverture du cycle thiazine et la réduction du groupement carbonyle (Schéma 9).



la N-(diméthylamino-2 éthyl)-p-méthoxy-phényl-2 dihydro-2,3 (4H) pyrido[3,2-e] thiazine-1,3 one-4 **35** (Schéma 11).

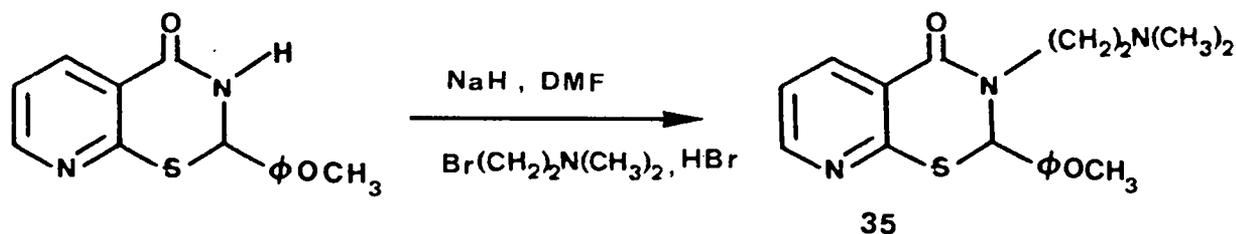
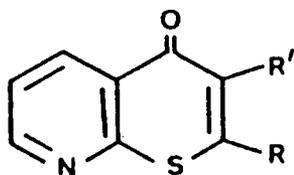


Schéma 11

C - SYNTHÈSE D'ARYL ET D'ALKYL-2 (4H) THIOPYRANNO[2,3-b] PYRIDINE ONES-4 40a-j, 41a,b.

Après avoir étudié la synthèse d'alkyl et d'aryl pyridothiazine-ones, nous avons axé nos investigations vers d'autres systèmes polyhétérocycliques condensés comprenant toujours une entité pyridinique, de structure relativement simple mais jusqu'à présent difficilement accessibles sur la base des schémas réactionnels connus dans la littérature. C'est le cas notamment des (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine ones-4 dont la structure est représentée ici :



De tels composés peuvent être considérés comme les analogues azotés de thio flavones, notamment lorsque le groupement R est un substituant phényle, substances présentant dans certains cas des activités antibactériennes<sup>23</sup>.

En 1970, Sliwa<sup>24</sup> a montré qu'il était impossible de préparer la thio-1 aza-8 flavone **36** (X=S) par une méthode semblable à celle qui lui avait permis d'accéder à l'aza-8 flavone **37** (X=O).

En effet, les essais de cyclisation de l'(éthyl-2 nicotinoyl) benzoyl méthane, obtenu préalablement en traitant l'éthylthio-2 nicotinoate d'éthyle avec l'acétophénone, se sont révélés infructueux puisque mise en présence d'acide bromhydrique cette  $\beta$ -dicétone conduit exclusivement à l'acide éthylthio-2 nicotinique (Schéma 12).

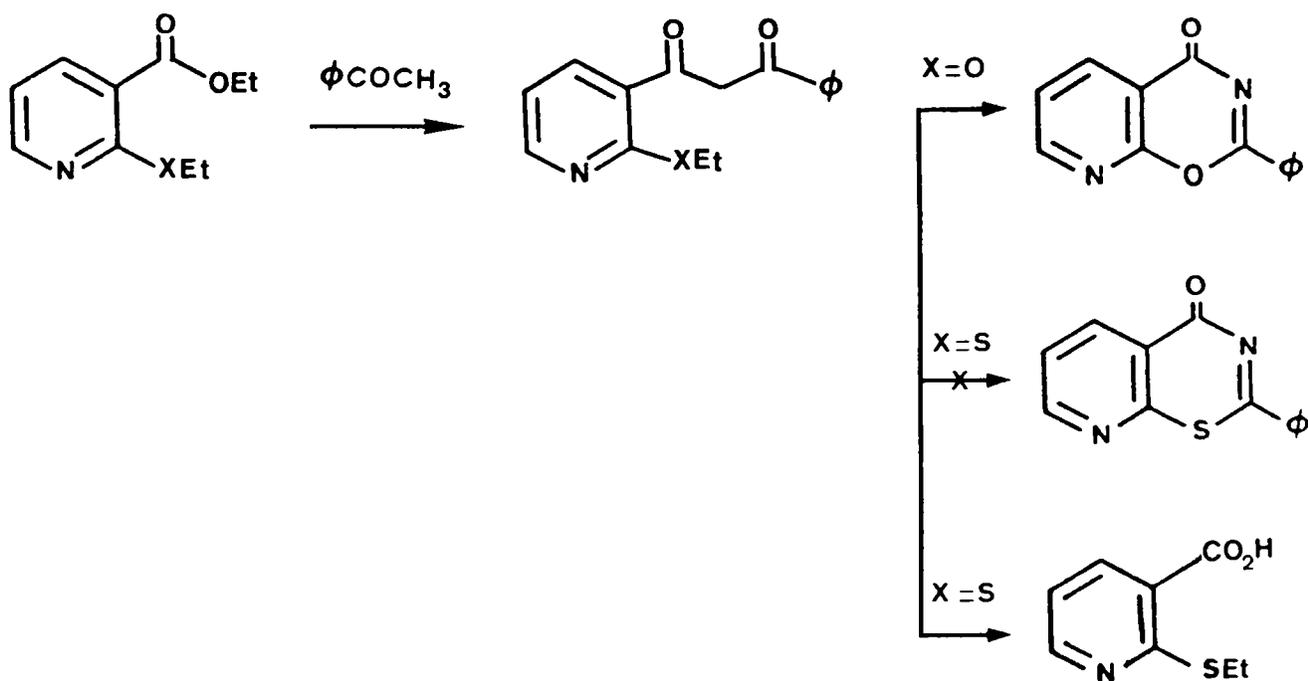


Schéma 12

Becher et Coll.<sup>25</sup> en 1982 ont envisagé comme voie d'accès vers ces hétérocycles, une méthode s'inspirant des travaux de Meth-Cohn et Coll.<sup>26</sup>

Ils recommandent de traiter l'éthylthio-2 nicotinoate d'éthyle avec le méthyl-2 propanethiolate de sodium ce qui leur a alors permis d'obtenir le composé t-butylthio-2 correspondant (Schéma 13).

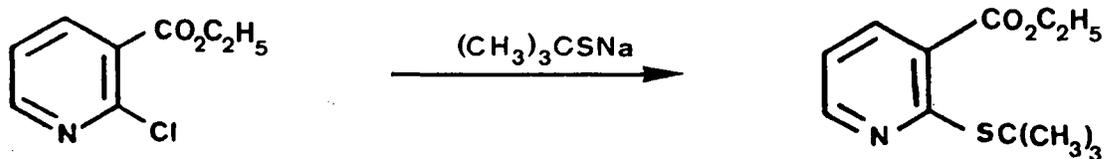


Schéma 13

La condensation de Claisen avec l'acétophénone fournit la  $\beta$ -dicétone comme l'indique le schéma 14.

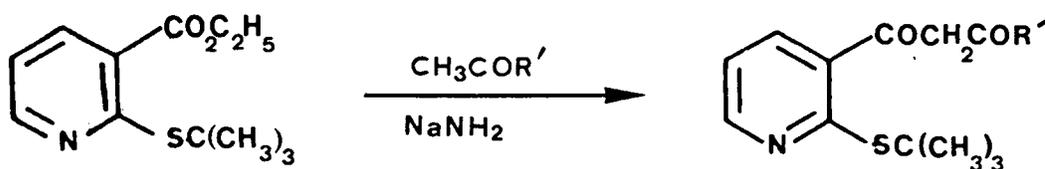


Schéma 14

Puis, c'est le chauffage à reflux de ce composé dans l'éthanol en présence d'acide chlorhydrique concentré qui va donner naissance au produit cyclisé désiré (Schéma 15).

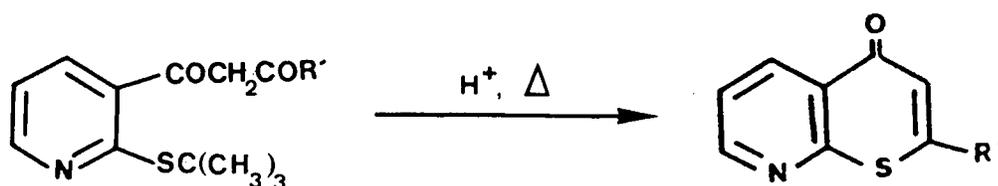


Schéma 15

Toutefois, le rendement global de cette réaction comportant quatre étapes, se révèle faible (de l'ordre de 13%) et seuls deux composés substitués par un cycle aromatique sur le noyau thiopyrane ont pu être synthétisés par cette méthode.

Nous avons, pour notre part, cherché à savoir s'il était possible, sur la base du schéma réactionnel général qui a fait l'objet des chapitres précédents, de mettre au point une nouvelle stratégie d'accès vers des systèmes possédant le squelette

thiopyranno-pyridine indifféremment substitué sur les positions 2 et 3 du noyau thiopyranne par des groupements aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques.

### 1°/ Préparation des réactifs

Le schéma de rétrosynthèse 16 montre qu'il est possible d'envisager raisonnablement l'élaboration de ces polyhétérocycles condensés par simple réaction de thioesters aromatiques et aliphatiques avec l'anion d'(halogéno-2 pyridyl-3) alkyl cétones. En fait, cette réaction de mise en oeuvre relativement facile ne nécessite que la préparation préalable de ces cétones pyridiniques.

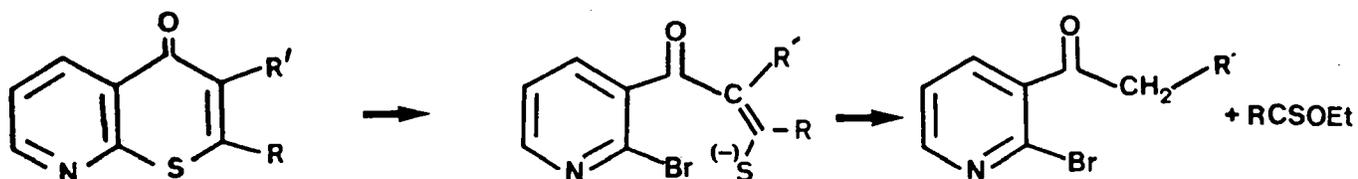


Schéma 16

Leurs synthèses ont pu être réalisées au laboratoire par métallation de la bromo-2 pyridine. En effet, dans les séries de la pyridine et de la quinoléine, l'interconversion métal-hydrogène représente une méthode originale permettant d'accéder à des réactifs de synthèse variés et ayant fait l'objet de nombreux travaux<sup>27,28</sup> depuis ces dernières années.

Queguiner et Coll<sup>29</sup> en 1982, ont en particulier étudié la métallation directe de la bromo-2 pyridine en utilisant un équivalent de diisopropylamide de lithium dans le THF à basse température. Par réaction des dérivés lithiés formés avec divers agents électrophiles (aldéhydes, cétones), ils ont pu préparer les alcools correspondants (Schéma 17).

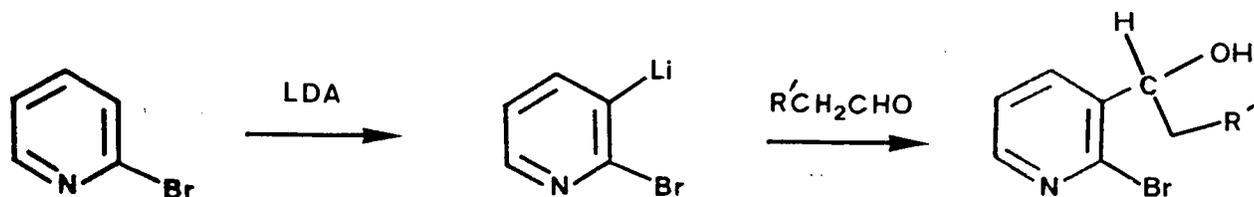


Schéma 17

Notons que si le LDA est ajouté en excès par rapport à la pyridine, les auteurs<sup>29</sup> ont constaté que la réaction donnait lieu à une ouverture du cycle pyridinique selon le schéma 18.

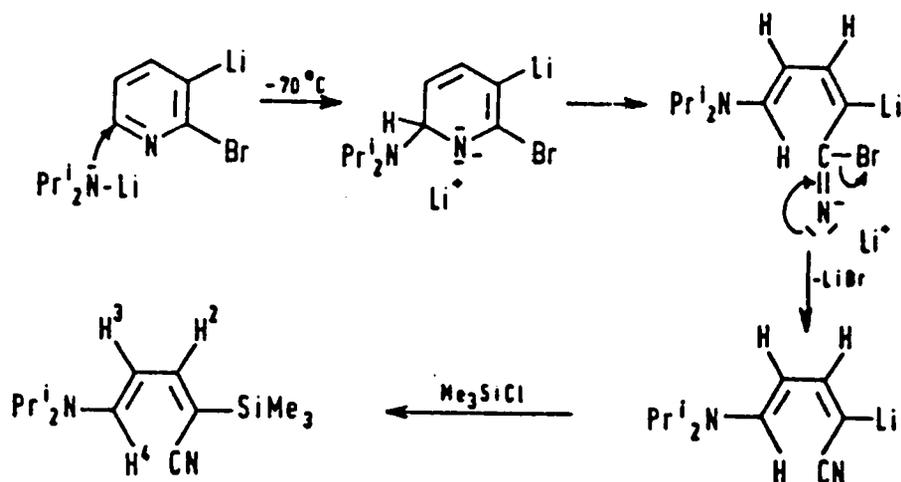


Schéma 18

Les alcools sont ensuite oxydés par de l'anhydride chromique dans de l'acétone à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 4 heures (Schéma 19).

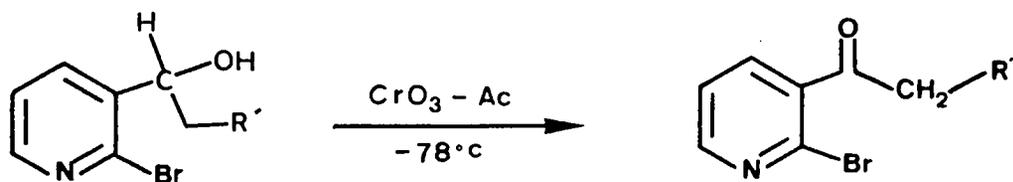
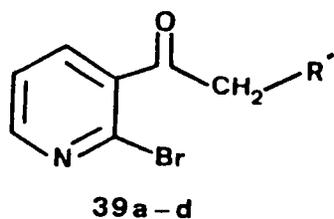


Schéma 19

Les alcools et les cétones que nous avons synthétisés pour effectuer cette étude sont répertoriés dans le tableau II.



Alcools	Cétones	R'
38a	39a	-H
38b	39b	-Me
38e	39c	-Et
38d	39d	-Ph

**TABLEAU II**

2°/ Synthèse d'aryl et d'alkyl-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine ones-4

a) A partir des cétones 39a et 39b

La condensation de l'anion énolate de ces cétones avec divers thioesters dans le THF fournit, avec de bons rendements, les aryl et alkyl-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine ones-4 et les aryl et alkyl-2 méthyl-3 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine ones-4 (Schéma 20 - Tableau III).

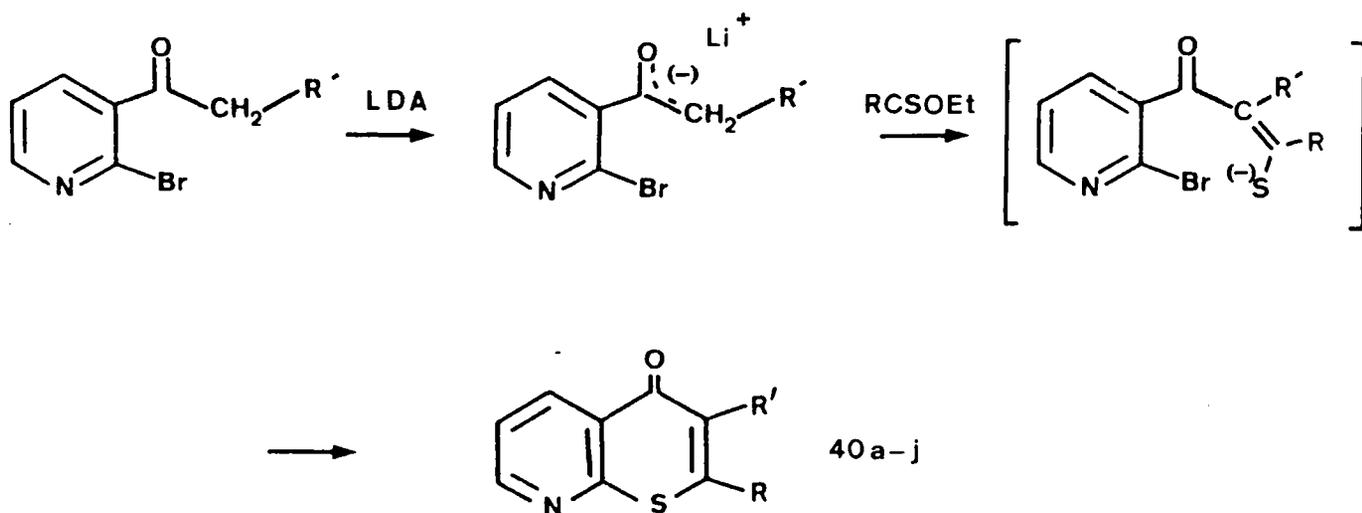


Schéma 20

Produits cyclisés	R	R'	Rdt %	Pf °C
40a	p-Cl-Ph	H	66	203-204
40b	-furyl	H	65	209-210
40c	Me	H	63	156-157
40d	Ph	H	70	118-119
40e	p-Me-Ph	H	71	157-158
40f	p-OMe-Ph	H	73	155-157
40g	-thiényl	H	69	194-195
40h	p-Cl-Ph	Me	70	137-138
40i	-furyl	Me	68	138-140
40j	Me	Me	61	136-138

**TABLEAU III**

**b) A partir de la cétone 39c**

Si l'on effectue dans ce cas la condensation dans un solvant comme le THF ou le dioxanne, la cétone et le thioester restent inchangés durant la réaction. Néanmoins, en modifiant sensiblement les conditions expérimentales et en particulier en utilisant un solvant à plus haut point d'ébullition (N-méthylpyrrolidinone), il est possible d'accéder aux composés cyclisés désirés (Schéma 21 - Tableau IV).

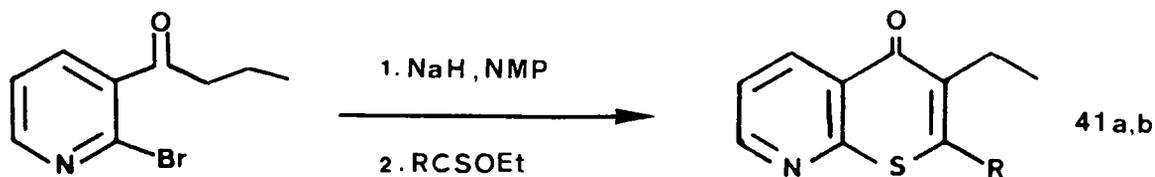


Schéma 21

Produits cyclisés	R	Rdt %	Pf°C
41a	furyl	59	120-122
41b	Ph	60	104-106

**TABLEAU IV**

**c) Essai d'obtention de la phényl-2 phényl-3 (4H) thiopyran-  
no[2,3-b] pyridine one-4.**

Dans tous les cas et quelques soient les conditions de température utilisées, la cyclisation de la cétone **39d** avec le thiobenzoate d'éthyle, par exemple, n'a pu être observée, les produits de départ restant inchangés. (Schéma 22).

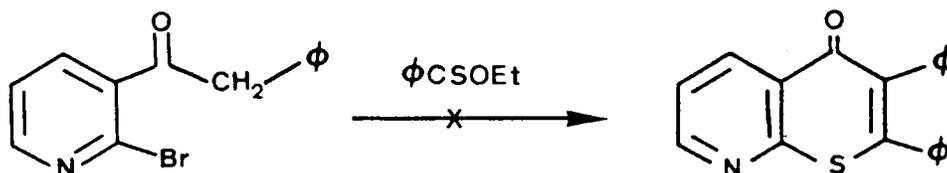


Schéma 22

**d) Discussion sur la différence de réactivité obtenue en fonction  
des cétones utilisées.**

Dans le cas où R'=Et, l'attaque nucléophile nécessite un solvant à plus haut point d'ébullition que le THF ou le dioxane. Cette différence de réactivité vis à vis des cétones **39a** et **39b** peut vraisemblablement et simplement s'interpréter en terme de gêne stérique due à la présence du groupement éthyle porté par le carbanion intermédiaire.

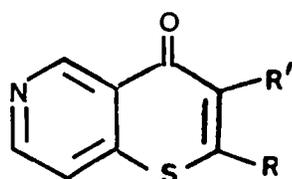
Avec la cétone 39d deux hypothèses peuvent être avancées sur la non réactivité de l'anion vis à vis du thiobenzoate d'éthyle.

o un encombrement stérique empêchant l'approche du composé thiocarbonylé.

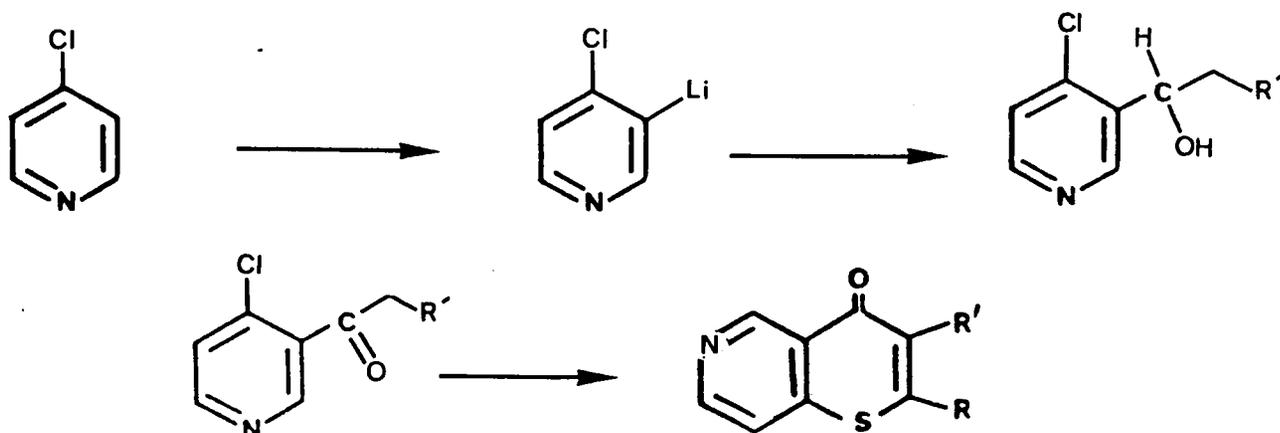
o une stabilisation particulière de l'anion due à la délocalisation de celui-ci sur le cycle aromatique.

### 3°/ Possibilité d'extension aux aryl et alkyl-2 (4H) thiopyranno[3,2-c] pyridine ones-4.

Sur la base du schéma réactionnel décrit auparavant, il devrait être possible d'envisager la synthèse des isomères de position de l'atome d'azote de ces hétérocycles, en particulier d'accéder aux (4H) thiopyranno[3,2-c] pyridine ones-4 dont la structure est représentée ci-dessous :



On sait en effet que la métallation de la chloro-4 pyridine a lieu sur la position  $\beta^{30}$ . Si celle-ci est suivie d'une attaque électrophile par un aldéhyde puis de l'oxydation de l'alcool intermédiaire formé, on doit pouvoir facilement accéder à ces aza-thio-flavones selon le même procédé (et avec les mêmes limites) que celui décrit pour l'obtention des composés [2,3-b] correspondants.



## D/ CONCLUSION

Les réactions qui viennent d'être décrites dans ce chapitre démontrent donc que les propriétés particulières des anions sulfurés transitoires et la mobilité des halogènes sur les noyaux pyridiniques, propriétés évoquées dans le premier chapitre lors de la synthèse de systèmes à cinq chaînons, permettent également l'élaboration des termes supérieurs à deux fois six chaînons. Par le choix judicieux des systèmes pyridiniques initiaux, il est en effet possible de provoquer, en utilisant les thioesters appropriés, la création de modèles bicycliques aussi divers que les aryl et alkyl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 ones-4 et les aryl et alkyl-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine ones-4. L'obtention relativement aisée de ces systèmes nous a permis d'envisager l'introduction de groupements fonctionnels susceptibles de leur conférer, par analogie avec leurs homologues benzo, d'éventuelles activités pharmacologiques.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. D.B. LEGAY et R. BOUDET, *Bull. Soc. Chim. France*, 4441 (1967) ; S. RUHEMANN, *Ber.*, 46, 2197 (1913)
2. Voir à ce propos les références 3 et 25.
3. T. NISHIWAKI, E. KAWAMURA, N.ABE, Y. SASAOKA, H. KOCHI, K. SONEDA et R. NAKAMURA, *J. Chem. Soc. P. Trans. I*, 5, 1239 (1982)
4. G.C. BARRETT, *Tetrahedron*, 36, 2023 (1980)
5. T. ZAWISZA et S. RESPOND, *Rocz. Chem.*, 49, 743 (1975)
6. T. ZAWISZA, W. MALINKA et T. JAKOBIEC, *Acta Pol. Pharm.*, 38, 145 (1981)
7. D. KOSCIK et P. KRISTIAN, *Chem. Zvesti*, 38, 111 (1984)
8. D. KOSCIK, P. KRISTIAN, J. GONDA et E. DANDAROVA, *Collect. Czech. Chem. Com.*, 48, 3315 (1983)
9. M.J. SPITULNIK, *J. Het. Chem.*, 14, 1073 (1977)
10. W. SCHROTH, J. HERMAN, C. FEUSTAL, S.SCHMIDT et J. JAMIL, *Pharmazie*, 32, 461 (1977)
11. H.O. KALINOVSKY et H. KESSLER, *Angew. Chem.*, 86, 47 (1974)
12. J. KRAPCHO, A. SZABO et J. WILLIAMS, *J. Med. Chem.*, 6, 214 (1963)
13. J. KRAPCHO, Olin Mathieson Chemical Corp., *Brit.* 960, 612 (1964) ; *Chem. Abstr.*, 61, 5662 h (1964)
14. J. KRAPCHO et C.F. TURK, *J. Med. Chem.*, 16, 776 (1973)
15. R.N. PRASAD, *J. Med. Chem.*, 12, 290 (1969)
16. E. SIANESI, R. REDAELLI, M. MAGISTRETTI et E. MASSARINI, *J. Med. Chem.*, 16, 1133 (1973)
17. J. KRAPCHO, Olin Mathieson Chemical Corp., *US.3*, 089, 872 (1963) ; *Chem. Abstr.*, 59, 11541 a (1963)
18. J. KRAPCHO, Squibb, E.R. and Sons, Inc., *Fr. Demande* 2, 043, 464 (1971) ; *Chem. Abstr.*, 76, 14558 u (1972)
19. M. SAINSBURY, in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A.R. KATRITZKY et C.W. REES éd. Vol.3, p 1007 (1984)
20. B. KOJIC-PRODIC, Z. RUZIC-TOROS et V. SUNJIC, *Helvetica Chimica Acta*, 67, 916 (1984)

21. S.H. MASHRAQUI et R.M. KELLOGG, *Tetrahedron Letters*, 26, 1457 (1985)
22. F. CORTESE, in "Organic Syntheses", A.H. BLATT éd., Vol. 2 p 91-93 (1961)
23. H. NAKAZUMI, T. UYAMA et T. KITAO, *J. Het. Chem.*, 21, 193 (1984)
24. H. SLIWA, *Bull. Soc. Chim. France*, 642 (1970)
25. J. BECHER, M.C. CHRISTENSEN, J. MÖLLER et I. WINCKELMANN, *Sulf. Letters*, 1, 43 (1982)
26. O. METH-COHN, B. TARNOŃSKI, *Synthesis*, 56 (1978)
27. M. WATANABE et V. SNIECKUS, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 1457 (1980)
28. A.I. MEYERS et R.A. GABEL, *Tetrahedron Letters*, 3, 227 (1978)
29. F. MARSAIS, B. LAPERRIX, T. GUNGOR, M. MALLET et G. QUEGUINER, *J. Chem. Research* (5), 278 (1982)
30. G.W. GRIBBLE et M.G. SAULNIER, *Tetrahedron Letters*, 4137 (1980)

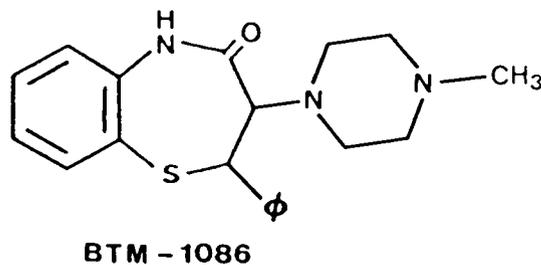
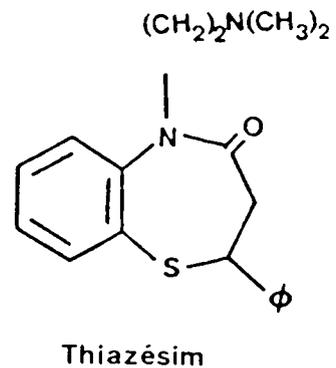
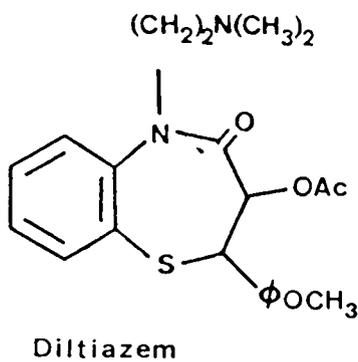
--oooOooo--

CHAPITRE IV

--oooOooo--

SYNTHESE D'ARYL-2 (5H) PYRIDO[2,3-b] THIAZEPINE-1,5 ONES-4

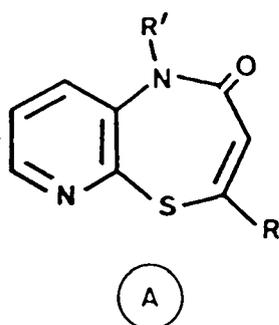
Les cycles à sept chaîons accolés à un noyau benzénique représentent une classe de composés se caractérisant par des activités pharmacologiques multiples et très diversifiées. Il est en particulier bien connu que le squelette benzothiazépine est présent dans un très grand nombre de produits actifs vis à vis de systèmes biologiques variés. Comme illustration de notre propos, on peut citer les effets antidépresseurs du thiazésim<sup>1</sup>, les propriétés "antagoniste calcique" du diltiazem<sup>2</sup> et l'activité antiulcéreuse du BTM-1086<sup>3</sup>.



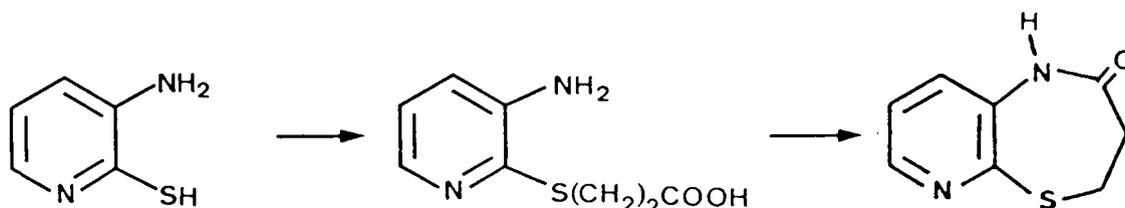
Nous nous proposons, dans ce chapitre, de démontrer à nouveau la potentialité synthétique des thioesters en particulier dans l'élaboration de charpentes bicycliques possédant un noyau pyridinique accolé à un cycle thiazépine diversement substitué.

#### A/ SYNTHÈSE DE N-METHYL ARYL-2 (5H) PYRIDO[2,3-b] THIAZEPINE-1,5 ONES-4

Si les benzothiazépines ont fait l'objet depuis ces dernières années de nombreux travaux<sup>4</sup>, leurs homologues aza, les pyridothiazépines (A), demeurent jusqu'à présent difficilement accessibles.



En effet, à notre connaissance, il n'existe qu'un seul procédé de synthèse décrit dans la littérature permettant l'élaboration de ce squelette polyhétérocyclique. En outre, ce procédé reste très restrictif puisque la méthode consiste à traiter l'amino-3 mercapto-2 pyridine par l'acide bromo-3 propanoïque<sup>5</sup>. La cyclisation de l'amine intermédiaire fournit la pyridothiazépine comme l'illustre le schéma 1.



Cette synthèse permet essentiellement la préparation de dérivés dihydro non substitués sur le cycle thiazépine. Nous avons donc orienté nos recherches vers une méthodologie, relativement simple et surtout plus générale permettant d'accéder à ce type de composés ne nécessitant que l'utilisation d'un modèle de base : la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide.

Le schéma rétrosynthétique 2 montre en effet qu'il est raisonnable d'envisager l'accès aux aryl-2 (5H) pyrido[2,3-b] thiazépine-1,5 ones-4 suivant la méthodologie et le processus réactionnel exposés auparavant.

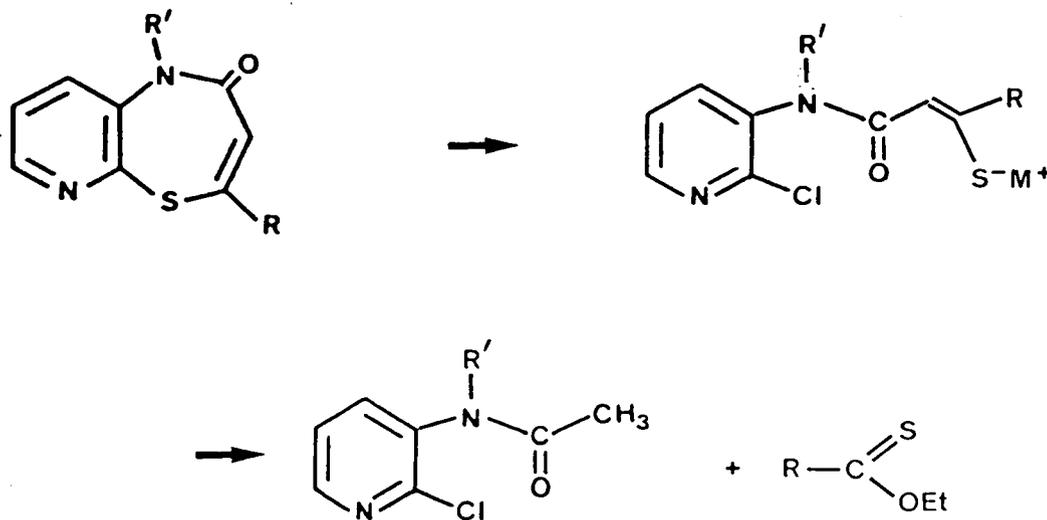


Schéma 2

### 1°/ Synthèse des réactifs

La N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide 42 a été facilement préparé par acylation de l'amino-3 chloro-2 pyridine suivant un processus classique utilisant un mélange d'acide et d'anhydride acétique<sup>6</sup> (Schéma 3).

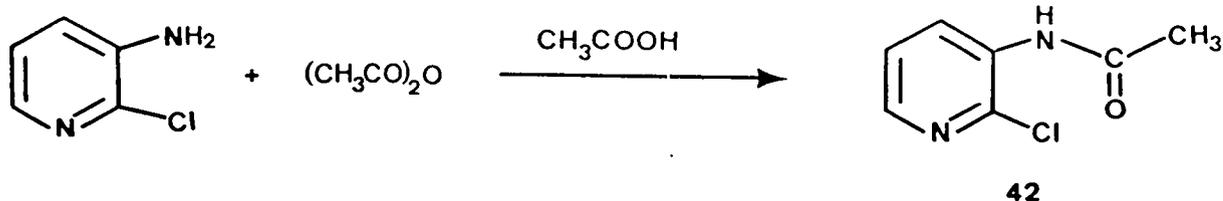


Schéma 3

Dans un premier temps, nous avons jugé préférable d'alkyler préalablement l'acétamide. Cette alkylation a été faite par l'iodure de méthyle en présence

d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide à 0°C (Schéma 4) mais il est évident que d'autres agents électrophiles plus élaborés peuvent être également utilisés.

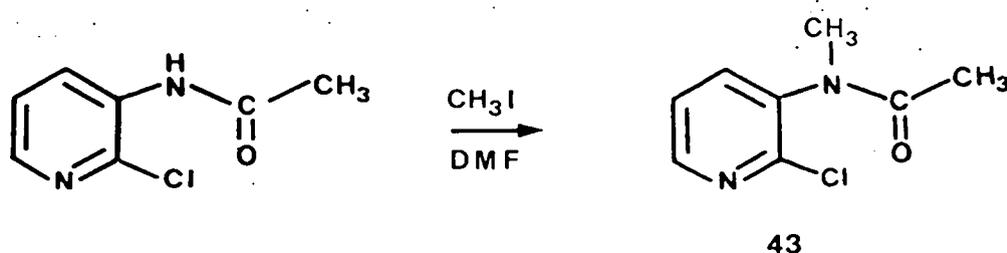


Schéma 4

Cette N-substitution permet, dans l'hypothèse d'une réaction de cyclisation avec des thioesters, d'une part de générer des pyridothiazépines diversement N-fonctionnalisées et d'autre part d'éviter l'obtention d'un mélange de produits résultant d'une C-alkylation et d'une N-alkylation.

2°/ Synthèse de N-méthyl aryl-2 (5H) pyrido[2,3-b] thiazépine-1,5  
ones-4. 44a-f

La réaction de condensation-cyclisation nécessite la formation préalable de l'anion de la N-méthyl N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide. Elle a pu être menée à bien en utilisant un équivalent de diisopropylamide de lithium dans un mélange hexane-tétrahydrofurane à -78°C.

En effet, dans ce cas, il est nécessaire de maintenir le mélange réactionnel à cette température pour empêcher la décomposition du carbanion intermédiaire<sup>7</sup> (Schéma 5).

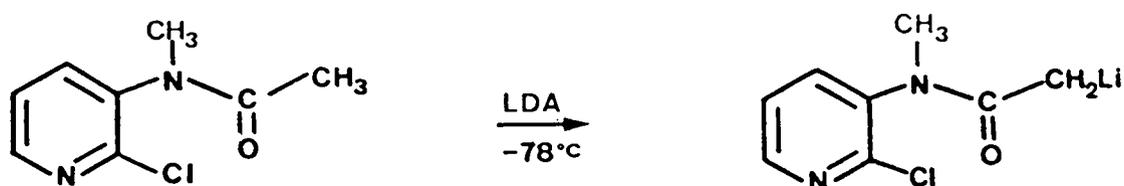


Schéma 5

Notons, également, que dans ces conditions, le dérivé lithié ne se cyclise pas pour fournir l'azaoxindole correspondant (Schéma 6).

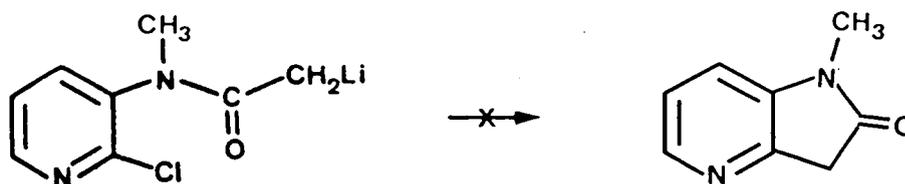


Schéma 6

Une telle cyclisation peut, par contre, être obtenue si le milieu réactionnel est soumis à irradiation dans l'UV<sup>7</sup>.

Pour provoquer la cyclocondensation, il est nécessaire d'évaporer le mélange hexane-THF et de le remplacer par un solvant à plus haut point d'ébullition, le dioxanne.

De cette façon, et par l'introduction ultérieure de thioesters, il a pu être synthétisé toute une gamme de pyridothiazépines diversement substituées (Schéma 7 - Tableau I).

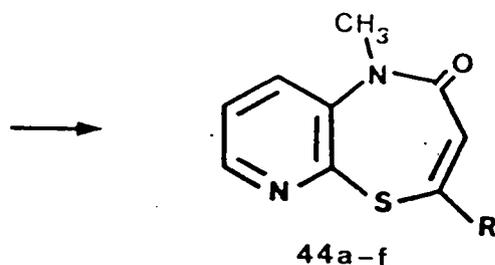
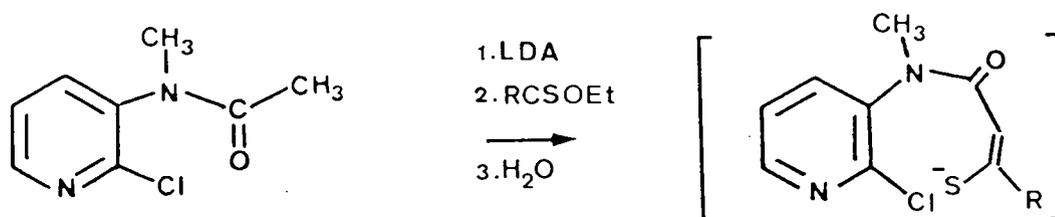


Schéma 7

Produits	Cyclisés	R	Rdt %	Pf°C
44a	-Ph		59	158-160
44b	-p-OMe-Ph		57	160-161
44c	-p-Cl-Ph		60	192-194
44d	-p-Me-Ph		61	173-175
44e	- Furyl		59	163-164
44f	- Thiényl		60	177-179

TABLEAU I

B/ ELABORATION D'UNE STRUCTURE AZA PROCHE DU DILTIAZEM ET DU THIAZESIM

Les groupements diméthylamino-2 éthyle et diméthylamino-3 propyle sont souvent présents dans les composés présentant des activités pharmacologiques. A titre d'exemple, le diltiazem et le thiazesim, ayant respectivement une activité antagoniste calcique et un effet antidépresseur, possèdent de tels groupements dans leur charpente. De plus, il semblerait que la densité électronique soit un facteur important et déterminant dans la nature de leurs activités.

En effet, des études concernant l'homologue oxo du diltiazem<sup>8</sup> ont récemment montré que celui-ci présentait des propriétés et une toxicité différentes de celles du modèle parent.

Il nous a paru intéressant de construire un nouveau squelette proche de ces deux structures et dans lequel le cycle benzénique serait remplacé par un cycle pyridinique. On sait en effet que l'introduction d'un atome d'azote peut, en influant sur la répartition électronique, conférer à la molécule des propriétés susceptibles de modifier son activité.

Dans un premier temps, nous avons entrepris de réaliser l'alkylation de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide suivie de sa cyclisation éventuelle avec le p-méthoxy thiobenzoate d'éthyle.

1°/ Alkylation de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide.

Les alkylations ont été effectuées dans le diméthylformamide en présence d'hydrure de sodium avec comme agents alkylants le chlorure de diméthylamino-2 éthyle et le chlorure de diméthylamino-3 propyle.

Mais dans ces deux cas, la réaction ne se limite pas à une simple alkylation puisque l'on observe essentiellement la formation de composés cyclisés 45 et 46 dont les structures sont représentées dans le schéma 8.

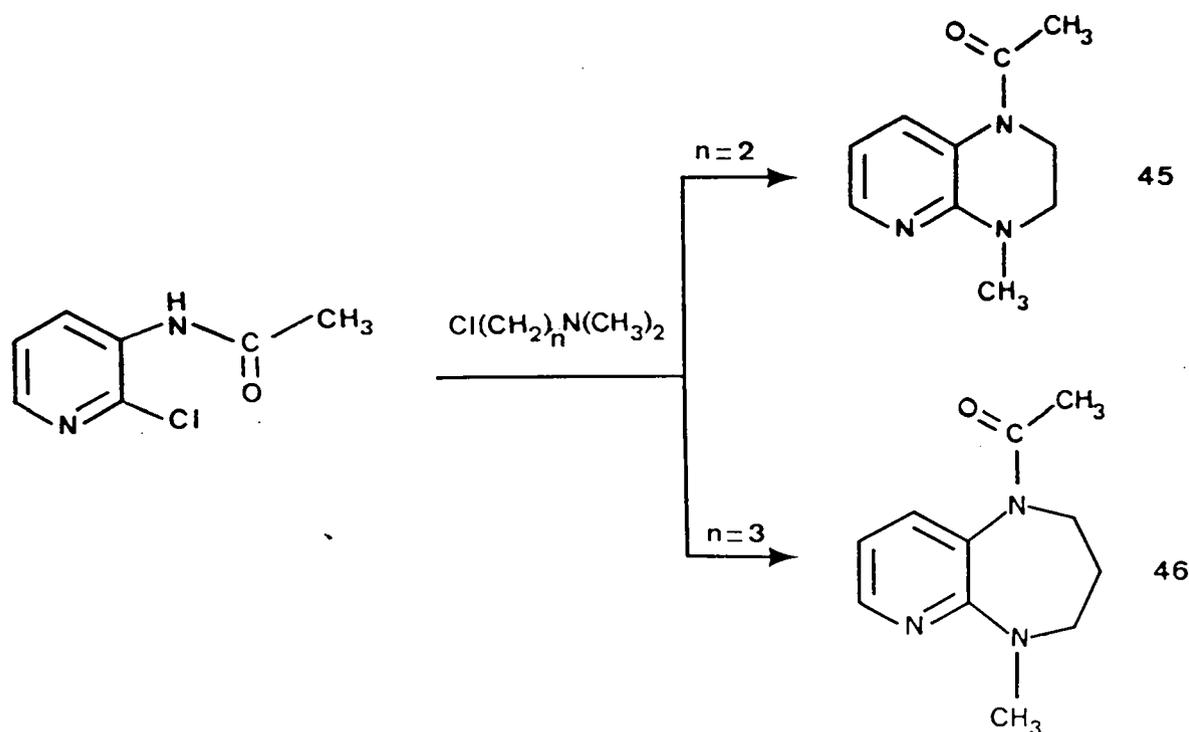


Schéma 8

Ces cyclisations proviennent en fait d'une N-alkylation suivie d'une substitution nucléophile intramoléculaire de l'atome de chlore en  $\alpha$  de la pyridine par le groupement amino terminal (Schéma 9).

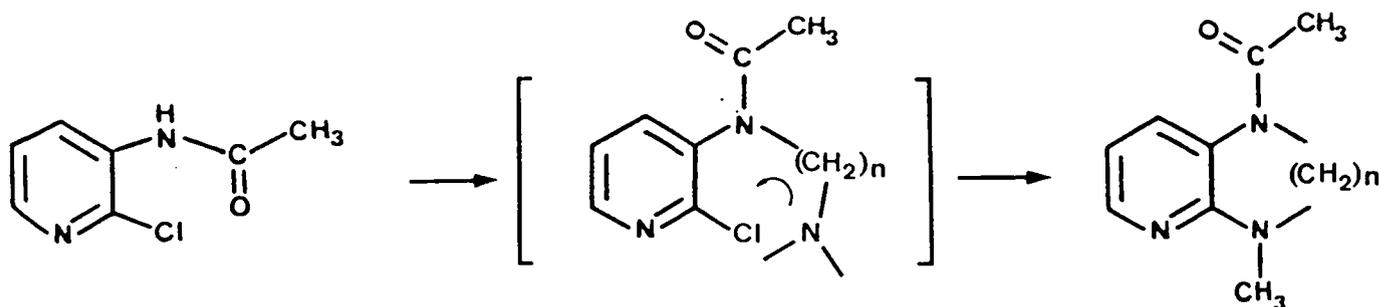


Schéma 9

Notons que si ces réactions peuvent être considérées, pour notre étude, comme "parasites", elles représentent néanmoins une voie d'accès intéressante vers des pyridopyrazines et des pyridodiazépines.

Par conséquent, l'alkylation ne pouvant être effectuée avant cyclisation, nous avons envisagé de faire réagir le dianion-1,3 de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide sur le thioester.

### 2°/ Cyclisation directe à partir de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide

Hauser et Coll. ont rapporté qu'il était possible de préparer le dianion de l'acétanilide<sup>9</sup> et de l'acétamido-3 pyridine<sup>10</sup> en utilisant deux équivalents de n-butyllithium dans une solution hexane-tétrahydrofurane. Bien que le détail du mécanisme de cette seconde ionisation ne soit pas établi, les auteurs envisagent une coordination du lithium avec l'atome d'azote dans le monolithioamide amenant ainsi le carbanion butyle à proximité de l'hydrogène en  $\alpha$  comme l'illustre le schéma 10.

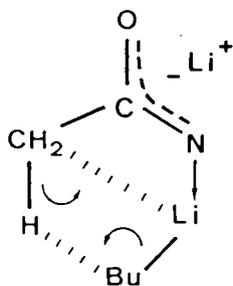


Schéma 10

Comme nous l'avions anticipé, la condensation d'un thioester avec le dianion-1,3 de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide fournit la pyridothiazépine correspondante (Schéma 11).

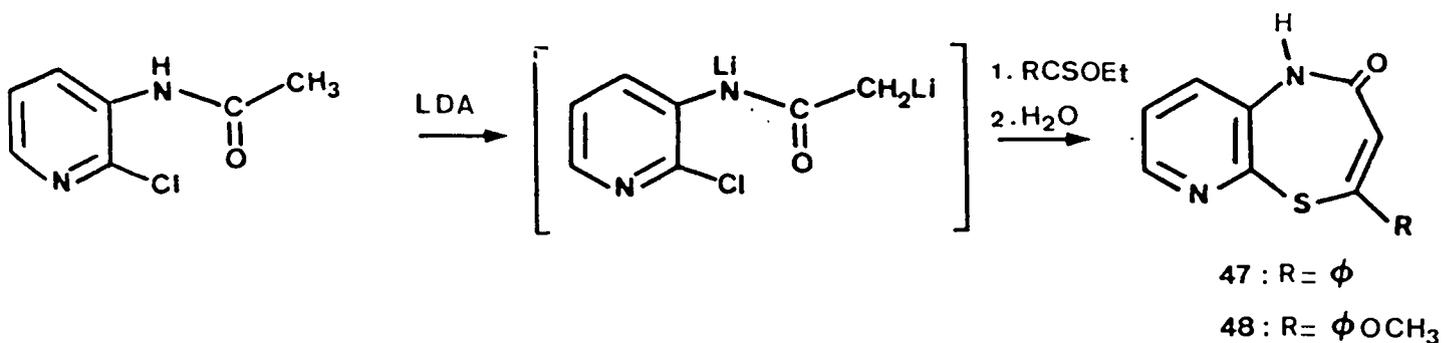


Schéma 11

Notons que si ces réactions peuvent être considérées, pour notre étude, comme "parasites", elles représentent néanmoins une voie d'accès intéressante vers des pyridopyrazines et des pyridodiazépines.

Par conséquent, l'alkylation ne pouvant être effectuée avant cyclisation, nous avons envisagé de faire réagir le dianion-1,3 de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide sur le thioester.

### 2°/ Cyclisation directe à partir de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide

Hauser et Coll. ont rapporté qu'il était possible de préparer le dianion de l'acétanilide<sup>9</sup> et de l'acétamido-3 pyridine<sup>10</sup> en utilisant deux équivalents de n-butyllithium dans une solution hexane-tétrahydrofurane. Bien que le détail du mécanisme de cette seconde ionisation ne soit pas établi, les auteurs envisagent une coordination du lithium avec l'atome d'azote dans le monolithioamide amenant ainsi le carbanion butyle à proximité de l'hydrogène en  $\alpha$  comme l'illustre le schéma 10.

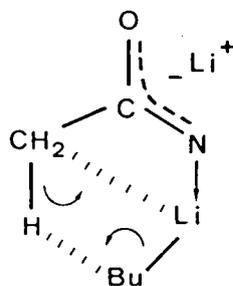


Schéma 10

Comme nous l'avions anticipé, la condensation d'un thioester avec le dianion-1,3 de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide fournit la pyridothiazépine correspondante (Schéma 11).

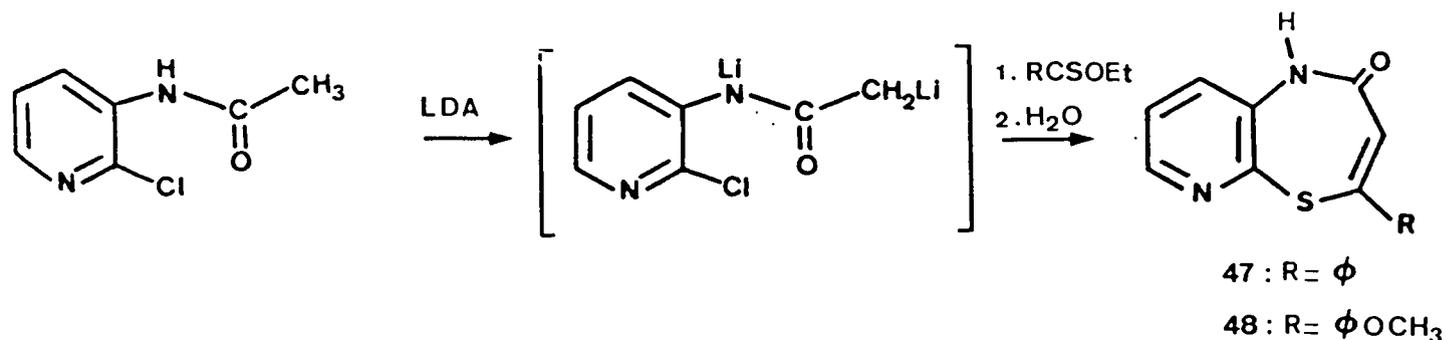


Schéma 11

Notons que la C-alkylation observée plutôt que la N-alkylation n'est pas surprenante puisque l'anion formé par la seconde ionisation possède un caractère plus nucléophile<sup>9</sup>.

3°/ Alkylation de la p-méthoxy-phényl-2 (5H) pyrido[2,3-b] thiazépine-1,5 one-4 par le chlorure de diméthylamino-2 éthyle.

Marfat et Coll.<sup>11</sup> ont très récemment mis au point un nouveau procédé d'alkylation permettant d'obtenir des benzothiazines N-substituées. Les conditions expérimentales sont douces puisque les auteurs préconisent de dissoudre, dans un premier temps, la benzothiazine dans le diméthylformamide à température ambiante puis d'ajouter un léger excès de t-butoxyde de potassium et l'agent alkylant. Les rendements décrits dans ce cas sont meilleurs que ceux habituellement obtenus lors de l'utilisation des méthodes d'alkylation classiques.

Pour notre étude, le chlorure de diméthylamino-2 éthyle a été utilisé sous forme de chlorhydrate. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant trois jours.

Cette méthode s'est révélée particulièrement efficace puisque nous avons pu synthétiser avec un rendement correct la N-(diméthylamino-2 éthyl) p-méthoxy-phényl-2 (5H) pyrido[2,3-b] thiazépine-1,5 one-4 (Schéma 12).

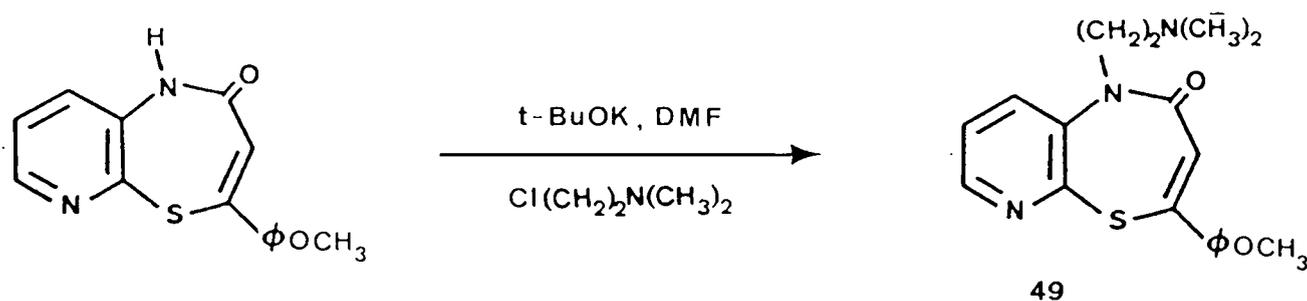


Schéma 12

## C/ CONCLUSION

Il a été à nouveau montré dans ce chapitre l'intérêt que représentait l'utilisation des thioesters en synthèse organique, notamment dans l'élaboration d'un squelette polyhétérocyclique possédant un cycle à sept chaîons juxtaposé à un noyau pyridinique. Ainsi, par cyclisation intramoléculaire, toute une gamme de nouvelles pyridothiazépines substituées et non substituées sur l'atome d'azote a pu être obtenue.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. J. KRAPCHO, E.R. SPITZMILLER et C.F. TURK, *J. Med. Chem.*, 6, 544 (1963).
2. H. KUGITA, H. INOUE, M. IKEZAKI, M. KONDA et S. TAKEO, *Chem. Pharm. Bull.*, 19, 595 (1971)
3. S. OHNO, K. IZUMI, K. MIZUKOSHI, K. KATO et M. HORI, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 1780 (1983)
4. K.H. WUNSCH et A. EHLERS, *Z. Chem.*, 10, 361 (1970)
5. N.I. TRAVEN et T.S. SAFONOVA, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 5, 634 (1981)
6. A.I. VOGEL, in "Practical Organic Chemistry", Longmans, Green and Co LTD, 577 (1956)
7. J.F. WOLFE, M.C. SLEEVY et R.R. GOEHRING, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 3646 (1980)
8. T. HASHIYAMA, A. WATANABE, H. INOUE, M. KONDE, M. TAKEDA, S. MURATA et T. NAGAO, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 634 (1985)
9. R.L. GAY et C.R. HAUSER, *J. Am. chem. Soc.*, 89, 1647 (1967)
10. I.T. BARNISH et C.R. HAUSER, *J. Org. Chem.*, 33, 2116 (1968)
11. A. MARFAT et M.P. CARTA, *Synthesis*, 5, 515 (1987)

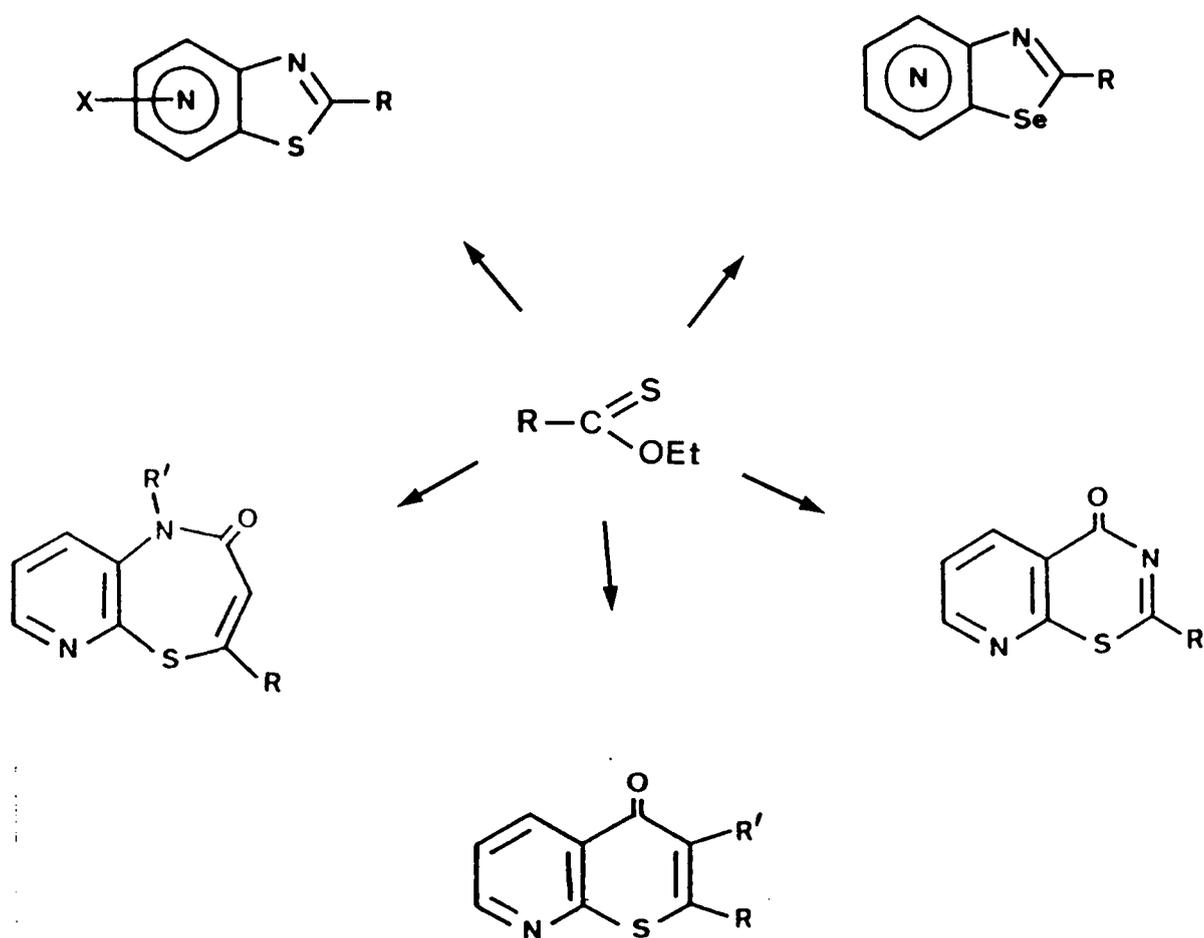
--0000000--

**CONCLUSION**

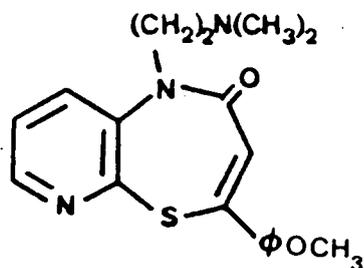
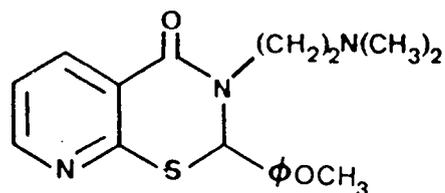
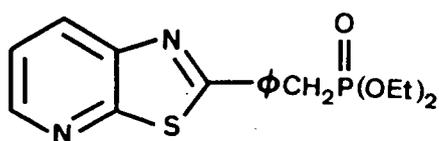
--0000000--

L'ensemble des résultats décrits dans ce mémoire démontre donc qu'à partir d'un schéma réactionnel simple, s'appuyant sur des propriétés spécifiques des systèmes pyridiniques et thiocarbonylés bien connus, il est possible de générer une gamme extrêmement variée de polyhétérocycles condensés.

Au centre de ce processus réactionnel se trouvent thio (et séléno) esters aromatiques et aliphatiques, modèles clés autour desquels peut s'articuler l'élaboration de charpentes hétérocycliques à cinq, six et sept chaîons comme l'illustre le schéma général suivant :



La grande variété des systèmes polyhétérocycliques accessibles à partir de ces intermédiaires polyvalents a été mise à profit par l'examen, sous l'angle pharmacologique, de leur potentialité éventuelle. C'est ainsi qu'un certain nombre de modèles, possédant les motifs structuraux principaux de composés connus pour leur activité comme antagonistes calciques, ont pu être synthétisés au Laboratoire dont les plus significatifs sont représentés ici :



--00000000--

**PARTIE EXPERIMENTALE**

--00000000--

## GENERALITES

Les spectres de RMN proton ont été réalisés dans  $\text{CDCl}_3$  avec le tétraméthylsilane comme référence interne sur un appareil BRUCKER WP60.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre RIBER 10-10.

Les spectres IR des composés étudiés ont été réalisés sur un appareil PERKIN 157G.

La silice (MERCK, KIESEL GEL 60,70-230 mesh) a été utilisée pour la chromatographie sur colonne.

Les séparations sur couches minces ont été effectuées sur silice (MERCK, KIESELGEL G<sub>254</sub> TYP.60) et sur alumine (MERCK, ALUMINIUMOXID GF<sub>254</sub>).

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope REICHERT THERMOPAN.

Le Centre de Microanalyse du C.N.R.S. a réalisé les analyses élémentaires des composés nouveaux.

Les abréviations suivantes ont été employées : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet et (mr) massif non résolu.

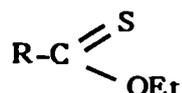
## PARTIE EXPERIMENTALE

### relative au CHAPITRE I

--000O000--

## SYNTHESE DE THIAZOLOPYRIDINES ET DE LEURS HOMOLOGUES SELENIES

### A/ SYNTHESE DE THIOESTERS<sup>1</sup>



Tous les thioesters ont été préparés par sulfuration des imidates correspondants suivant un mode opératoire décrit par MOREAU et Coll. (dérivant de la synthèse type PINNER).

#### 1°/ Synthèse des iminoesters

Dans un ballon de 500 ml à 4 tubulures pourvu d'un agitateur, d'un tube barboteur et d'un tube de garde à chlorure de calcium, on prépare une solution de 0.15 mole de nitrile dans 30 ml de chloroforme pur à 0.5% d'éthanol et 15g d'éthanol absolu. Après refroidissement vers -5°C, on fait barboter un courant de gaz chlorhydrique sec de façon à en fixer 7g environ (0.2 mole). Le mélange est maintenu pendant 4 heures à cette température puis conservé au réfrigérateur pendant 10 jours.

Le chlorhydrate d'imidoester cristallisé est recouvert avec 200 ml d'éther anhydre, puis trituré et divisé au moyen d'une agitation énergique tout en maintenant la température aux environs de 0°C.

Le mélange réactionnel est ensuite maintenu à une température de -20°C et traité par un courant d'ammoniac sec en agitant vigoureusement jusqu'à franche alcalinité.

Le chlorure d'ammonium est alors essoré sur filtre de verre fritté et lavé à deux reprises à l'éther anhydre. Les solutions étherées qui contiennent l'imido-ester base sont d'abord concentrées à 45-50°C, puis sous pression réduite à cette température. Le résidu huileux est distillé sous très basse pression (Rdt 80%).

## 2°/ Synthèse des thioesters

Dans un ballon pourvu d'un tube barboteur et d'un tube de garde à chlorure de calcium, 0.1 mole d'imidate est additionnée de 35g de pyridine anhydre. Le mélange est refroidi vers 0°C et on fait barboter un courant d'hydrogène sulfuré sec jusqu'à fixation de 7g environ (0.2 mole). Au bout de 15 à 20 mn, on observe une précipitation de sulfure d'ammonium et, environ 1 heure plus tard, la quantité voulue de gaz a été fixée.

Après une nuit de repos à la température du laboratoire, le tout est versé sur 300 ml d'un mélange d'eau et de glace et on extrait à l'éther. Les extraits sont lavés à l'acide chlorhydrique au 1/10 jusqu'à acidité, puis à l'eau jusqu'à neutralité.

Après séchage ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et départ de l'éther, on obtient un résidu huileux jaune. Après distillation sous pression réduite, on obtient le thioester désiré (Rdt 90%). Les thioesters préparés au laboratoire sont répertoriés dans le tableau I.

## B/ SYNTHÈSE D'ARYL ET D'ALKYL-2 THIAZOLO[5,4-b] PYRIDINES ET D'ARYL ET D'ALKYL-2 CHLORO-6 THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINES 1a-f, 2a-f<sup>2</sup>

Une solution commerciale de butyllithium (1.6 M) dans l'hexane (16 ml) est ajoutée, sous courant d'azote sec, à une solution de 0.025 mole d'amino-3 chloro-2 pyridine et d'amino-3 dichloro-2,6 pyridine dans 10 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est mis à reflux pendant 15 mn sous agitation et l'addition des thioesters (0.0013 mole) en solution dans le tétrahydrofurane est réalisée en une fois. On porte à reflux sous agitation pendant 1 heure et on laisse 2 heures à température ambiante. On ajoute alors 75 ml d'eau et on amène à pH2 par addition d'acide chlorhydrique concentré. On extrait avec 25 ml d'acétate d'éthyle (3 fois) et on sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est recristallisé dans l'éthanol après décoloration sur charbon. Les rendements et les points de fusion concernant ces composés sont répertoriés dans le tableau I page 16.

Le chlorure d'ammonium est alors essoré sur filtre de verre fritté et lavé à deux reprises à l'éther anhydre. Les solutions étherées qui contiennent l'imido-ester base sont d'abord concentrées à 45-50°C, puis sous pression réduite à cette température. Le résidu huileux est distillé sous très basse pression (Rdt 80%).

## 2°/ Synthèse des thioesters

Dans un ballon pourvu d'un tube barboteur et d'un tube de garde à chlorure de calcium, 0.1 mole d'imidate est additionnée de 35g de pyridine anhydre. Le mélange est refroidi vers 0°C et on fait barboter un courant d'hydrogène sulfuré sec jusqu'à fixation de 7g environ (0.2 mole). Au bout de 15 à 20 mn, on observe une précipitation de sulfure d'ammonium et, environ 1 heure plus tard, la quantité voulue de gaz a été fixée.

Après une nuit de repos à la température du laboratoire, le tout est versé sur 300 ml d'un mélange d'eau et de glace et on extrait à l'éther. Les extraits sont lavés à l'acide chlorhydrique au 1/10 jusqu'à acidité, puis à l'eau jusqu'à neutralité.

Après séchage ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et départ de l'éther, on obtient un résidu huileux jaune. Après distillation sous pression réduite, on obtient le thioester désiré (Rdt 90%). Les thioesters préparés au laboratoire sont répertoriés dans le tableau I.

## B/ SYNTHÈSE D'ARYL ET D'ALKYL-2 THIAZOLO[5,4-b] PYRIDINES ET D'ARYL ET D'ALKYL-2 CHLORO-6 THIAZOLO [5,4-b] PYRIDINES 1a-f, 2a-f<sup>2</sup>

Une solution commerciale de butyllithium (1.6 M) dans l'hexane (16 ml) est ajoutée, sous courant d'azote sec, à une solution de 0.025 mole d'amino-3 chloro-2 pyridine et d'amino-3 dichloro-2,6 pyridine dans 10 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est mis à reflux pendant 15 mn sous agitation et l'addition des thioesters (0.0013 mole) en solution dans le tétrahydrofurane est réalisée en une fois. On porte à reflux sous agitation pendant 1 heure et on laisse 2 heures à température ambiante. On ajoute alors 75 ml d'eau et on amène à pH2 par addition d'acide chlorhydrique concentré. On extrait avec 25 ml d'acétate d'éthyle (3 fois) et on sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est recristallisé dans l'éthanol après décoloration sur charbon. Les rendements et les points de fusion concernant ces composés sont répertoriés dans le tableau I page 16.

	Nitriles X = CN		Imidates $X = C \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{OEt} \end{matrix}$	Thioesters <sup>a</sup> $X = C \begin{matrix} \text{S} \\ \text{OEt} \end{matrix}$
	Formule brute	0.15 Mole en gramme	Formule brute	Formule brute
PhX	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N	15.5	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> OS
p-Me-PhX	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N	17.5	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> OS
p-Cl-PhX	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> NCl	20.6	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> NOCl	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> OSCl
p-OMe-PhX	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO	20.0	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> S
FurylX	C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> NO	14.0	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S
ThiénylX	C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> NS	16.5	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> NOS	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> OS <sub>2</sub>
MeX	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N	6.1	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> OS
Ph-CH <sub>2</sub> X	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N	17.6	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> OS

a) Les thioesters présentent tous dans leur spectre RMN un triplet à 1.5 ppm  $\pm$  0.1 (J=7.4Hz) et un quadruplet à 4.7 ppm  $\pm$  0.1 (J=7.4Hz) correspondant aux protons du groupement éthoxy.

**TABLEAU I : Thioesters synthétisés au laboratoire.**

C/ SYNTHÈSE D'ARYL ET D'ALKYL-2 THIAZOLO [4,5-c] PYRIDINES 3a-e.

1°/ Préparation de l' amino-3 chloro-4 pyridine<sup>3</sup>

♦ Obtention de l'hydroxy-4 nitro-3 pyridine

Dans un bécher, refroidi par un bain de carboglace-acétone, muni d'une agitation mécanique et d'un thermomètre, on ajoute lentement 40 ml d'acide sulfurique (d=1.82) à 30 ml d'acide de Nordhausen.

Dans ce mélange, 30g d'hydroxy-4 pyridine sont progressivement dissous en maintenant la température aux alentours de 10°C.

Dans un bécher d'un litre, on prépare par ailleurs un mélange sulfonitrique en ajoutant lentement 45g (24 cm<sup>3</sup>) d'acide de Nordhausen à 60g d'acide nitrique (d=1.52). Puis, le sulfate d'hydroxy-4 pyridine est ajouté au mélange sulfonitrique et l'ensemble est porté au bain-marie environ 2 heures (T°=110°C). Ensuite, le mélange réactionnel est versé sur de la glace pilée, puis on neutralise avec une solution de carbonate d'ammonium. On filtre le précipité blanc-jaune obtenu et on le sèche à l'étuve (28g, Rdt 76%).

♦ Obtention de la chloro-4 nitro-3 pyridine

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 40g de pentachlorure de phosphore puis on ajoute la quantité d'oxychlorure de phosphore juste nécessaire pour recouvrir le pentachlorure de phosphore. On fixe alors un réfrigérant muni d'une garde desséchante et on chauffe lentement jusqu'à l'obtention d'une légère ébullition.

Par le réfrigérant, on ajoute lentement 25g d'hydroxy-4 nitro-3 pyridine et on agite de façon intermittente afin d'homogénéiser l'ensemble. Puis le mélange est maintenu à 108°C pendant 1h30 puis porté à reflux pendant 2h30 environ jusqu'à la fin du dégagement d'acide chlorhydrique.

Le mélange est ensuite concentré en un "sirop visqueux" en éliminant le maximum d'oxy-chlorure de phosphore à la trompe à eau. Le "sirop visqueux" obtenu est versé sur de la glace dans un bécher d'un litre, on recouvre la phase aqueuse d'une couche d'environ 4 cm d'éther avant de neutraliser. Cette neutralisation s'effectue par du carbonate de sodium.

On extrait à l'éther, puis on sèche sur du sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite. L'huile jaune résultante tend à cristalliser, cette cristallisation peut être favorisée par un lavage à l'éther de pétrole (22g, Rdt 70%).

#### ♦ Obtention de l'amino-3 chloro-4 pyridine

Dans un bécher de forme haute, on introduit 22g de chloro-4 nitro-3 pyridine dans 120 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique sec. Puis on laisse barboter un courant d'acide chlorhydrique jusqu'à l'obtention d'un précipité pâteux de chlorhydrate.

On dissout par ailleurs 400g de chlorure stanneux dihydraté dans 400 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique. Puis, on ajoute sous agitation la solution de chlorure stanneux dans la suspension de chlorhydrate. La réaction est très exothermique, on observe l'évaporation de l'éther. On refroidit alors avec de la glace, puis on met le bécher au congélateur. On disperse ensuite les cristaux obtenus avec de l'eau distillée, puis on neutralise avec une solution de carbonate de sodium à pH9 environ. On extrait avec 3 fois 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme, on sèche sur sulfate de magnésium, on évapore le solvant et le brut est recristallisé dans l'éther de pétrole (9g, Rdt 50%).

Point de fusion : 59-60°C

#### 2°/ Synthèse d'aryl et d'alkyl-2 thiazolo [4,5-c] pyridines. 3a-e

La préparation du dérivé lithié de l'amino-3 chloro-4 pyridine dans le tétrahydrofurane a été réalisée selon un procédé identique à celui décrit précédemment pour l'amino-3 chloro-2 pyridine.

Après addition<sup>1</sup> des thioesters dilués dans le THF (10 ml), la solution est mise à reflux sous courant d'azote pendant 1 heure, le mélange réactionnel est dilué à l'eau et on amène le milieu à pH7 par addition d'acide chlorhydrique concentré. On extrait avec 25 ml d'acétate d'éthyle (3 fois) et on sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est recristallisé dans l'éthanol après décoloration sur charbon. Les rendements et les points de fusion concernant ces produits sont répertoriés dans le tableau II page 20.

3°/ Caractéristiques physiques des composés 3a-e

a) Phényl-2 thiazolo [4,5-c] pyridine 3a

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 7.3-7.6(3H,m, Ar.) ; 7.9-8.1(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 212( $\text{M}^+$ , 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$	C:67.92 ; H:3.77 ; N:13.21 ; S:15.09
trouvée	C:68.16 ; H:3.74 ; N:13.28 ; S:15.33

b) Furyl-2 thiazolo [4,5-c] pyridine 3b

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 6.5(1H,dd J=3.6Hz, 1.7Hz, Fu.) ; 7.2-7.5(2H,m, Fu.) ; 7.9(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 8.3(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 202( $\text{M}^+$ , 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$	C:59.41 ; H:2.97 ; N:13.86 ; O:7.92 ; S:15.84
trouvée	C:59.66 ; H:2.82 ; N:13.76 ; O:8.19 ; S:15.76

c) Thiényl-2 thiazolo [4,5-c] pyridine 3c

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,TMS) : 7.0-7.7(3H,m, Th.) ; 7.9(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 8.3(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 218( $\text{M}^+$ , 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_2$	C:55.04 ; H:2.75 ; N:12.84 ; S:29.36
trouvée	C:54.79 ; H:2.73 ; N:12.73 ; S:29.10

d) p-Tolyl-2 thiazolo [4,5-c] pyridine 3d

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,TMS) : 2.3(3H,s,  $\text{CH}_3$ ) ; 7.2(2H,d J=8.0Hz, Ar.) ; 7.7-8.0(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 226( $\text{M}^+$ , 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$	C:69.03 ; H:4.42 ; N:12.39 ; S:14.16
trouvée	C:68.95 ; H:4.51 ; N:11.99 ; S:14.16

e) Méthyl-2 thiazolo [4,5-c] pyridine 3e

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 2.5(3H,s,  $\text{CH}_3$ ) ; 7.9(1H,d  $J=5.3\text{Hz}$ , Pyr.) ; 8.3(1H,d  $J=5.3\text{Hz}$ , Pyr.) ; 9.2(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 150( $\text{M}^+$ , 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$	C:56.00 ; H:4.00 ; N:18.67 ; S:21.33
trouvée	C:55.74 ; H:4.23 ; N:18.92 ; S:21.19

D/ SYNTHÈSE DES DICHLOROPYRIDINYL THIOCARBOXAMIDES AROMATIQUES 4a-c ET DES ARYL-2 CHLORO-6 THIAZOLO [4,5-b] PYRIDINES 5a-c.

1°/ Synthèse des thioamides 4a-c

La préparation du dérivé lithié de l'amino-2 dichloro-3,5 pyridine dans le tétrahydrofurane a été réalisée selon un procédé identique à celui décrit précédemment.

Après addition des thioesters dilués dans le THF (10ml), la solution est mise à reflux sous courant d'azote pendant 1 heure, le mélange réactionnel est dilué à l'eau. Par addition d'acide chlorhydrique concentré, on ajuste le pH à 4-5 de façon à laisser l'amine en phase aqueuse. On extrait à l'acétate d'éthyle (3x20ml) et on sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le brut est décoloré sur charbon, puis recristallisé dans un mélange éther de pétrole-toluène pour fournir les thioamides 4a-c. Les rendements et les points de fusion concernant ces produits sont répertoriés dans le Tableau III page 21.

2°/ Caractéristiques des composés 4a-c

a) N-(dichloro-3,5 pyridinyl-2) thiobenzamide 4a

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 7.4-7.7(3H,m, Ar.) ; 7.8-8.1(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.4(1H,d  $J=2.3\text{Hz}$ , Pyr.) ; 9.8(1H,s, NH)

Spectre de masse m/e : 284( $\text{M}^+$ , 9%) ; 282( $\text{M}^+$ , 13%) ; 249( $\text{M}^+-\text{Cl}$ , 40%) ; 247( $\text{M}^+-\text{Cl}$ , 100%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300 ( $\nu\text{NH}$ ) ; 1580 ( $\delta\text{NH} + \nu\text{CN}$ )

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	281.97852
(C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S <sup>35</sup> Cl <sub>2</sub> )	trouvée	281.97960

b) N-(dichloro-3,5 pyridinyl-2) furyl-2 thiocarboxamide. 4b

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 6.6(1H,dd J=3.7Hz, 1.8Hz, Fu.) ; 7.5-7.7(2H,m, Fu.) ; 7.9(1H,d J=2.3Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,d J=2.3Hz, Pyr.) ; 9.8(1H,s, NH)

Spectre de masse m/e : 274(M<sup>+</sup>, 16%) ; 272(M<sup>+</sup>, 30%) ; 239(M<sup>+</sup>-Cl, 40%) ; 237(M<sup>+</sup>-Cl, 100%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3300 (νNH) ; 1580(δNH + νCN)

<u>Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OSCl<sub>2</sub></u>	C:43.96 ; H:2.20 ; N:10.26 ; O:5.86 ; S:11.72 ; Cl:26.01
trouvée	C:43.94 ; H:2.18 ; N:10.18 ; O:6.25 ; S:11.49 ; Cl:25.67

c) N-(Dichloro-3,5 pyridinyl-2) thiényl-2 thiocarboxamide 4c

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 7.1(1H,m,Th.) ; 7.6-7.7(2H,m,Th.) ; 7.9(1H,d J=2.3Hz, Pyr.) ; 8.4(1H,d J=2.3Hz, Pyr.) ; 9.8(1H,s,NH)

Spectre de masse m/e : 290(M<sup>+</sup>, 9%) ; 288(M<sup>+</sup>, 15%) ; 255(M<sup>+</sup>-Cl, 50%) ; 253(M<sup>+</sup>-Cl, 100%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3300 (νNH) ; 1580 (δNH + νCN)

<u>Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></u>	C:41.52 ; H:2.08 ; N:9.69 ; S:22.15 ; Cl:24.57
trouvée	C:41.36 ; H:1.92 ; N:9.64 ; S:21.92 ; Cl:24.66

3°/ Synthèse des aryl-2 chloro-6 thiazolo [4,5-b] pyridines 5a-c

Le dérivé lithié de l'amino-2 dichloro-3,5 pyridine a été préparé dans le tétrahydrofurane comme décrit précédemment.

On ajoute alors une solution des thioesters (0.013 mole) dans le dioxanne (15ml) et on porte à ébullition. On augmente ensuite le courant d'azote de façon à

chasser du réacteur le tétrahydrofurane restant, ainsi que l'hexane utilisé lors de l'addition du butyllithium. Le mélange réactionnel est alors mis à reflux du dioxanne pendant 2 h.

Après refroidissement, on verse le brut réactionnel dans un mélange glace-eau. Le précipité formé est récupéré par filtration, lavé à l'hexane puis recristallisé dans l'éthanol après traitement au charbon actif. Les rendements et les points de fusion concernant ces produits sont répertoriés dans le tableau III page 21.

#### 4°/ Caractéristiques physiques des composés 5a-c

##### a) Phényl-2 chloro-6 thiazolo [4,5-b] pyridine 5a

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 7.5(3H, m, Ar.) ; 8.0-8.2(3H, m, Pyr. + Ar.) ; 8.6(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ , Pyr.)

Spectre de masse m/e : 248( $\text{M}^+$ , 42%) ; 246( $\text{M}^+$ , 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{SCl}$	C:58.42 ; H:2.24 ; N:11.36 ; S:12.98 ; Cl:14.40
trouvée	C:58.46 ; H:3.02 ; N:11.93 ; S:13.17 ; Cl:14.44

##### b) Furyl-2 chloro-6 thiazolo [4,5-b] pyridine 5b

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 6.6(1H, dd  $J=3.7\text{Hz}$ , 1.8Hz, Fu.) ; 7.3(1H, dd  $J=3.7\text{Hz}$ , Fu.) ; 7.6(1H, dd  $J=1.8\text{Hz}$ , Fu.) ; 8.2(1H, d  $J=2.3\text{Hz}$ , Pyr.) ; 8.6(1H, d  $J=2.3\text{Hz}$ , Pyr.)

Spectre de masse m/e : 238( $\text{M}^+$ , 41%) ; 236( $\text{M}^+$ , 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_2\text{OSCl}$	C:50.74 ; H:2.11 ; N:11.84 ; O:6.76 ; S:13.58
	Cl:15.01
trouvée	C:50.72 ; H:2.03 ; N:11.87 ; O:7.03 ; S:13.29
	Cl:14.89

##### c) Thiényl-2 chloro-6 thiazolo [4,5-b] pyridine 5c

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 7.0-7.7(3H, m, Th.) ; 8.2(1H, d  $J=2.3\text{Hz}$ , Pyr.) ; 8.6(1H, d  $J=2.3\text{Hz}$ , Pyr.)

Spectre de masse m/e : 254(M<sup>+</sup>, 41%) ; 252(M<sup>+</sup>, 100%)

Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Cl C:47.52 ; H:1.98 ; N:11.09 ; S:25.35 ; Cl:14.06  
trouvée C:47.65 ; H:1.92 ; N:10.77 ; S:25.58 ; Cl:14.22

### 5°/ Photoconversion des thioamides 4a-c en thiazolopyridines 5a-c

Les thioamides (0.002 mole) sont dissous dans le minimum de toluène (30ml environ). On ajoute 250ml d'hexane et la solution mise dans un réacteur en quartz est désoxygénée par passage d'un courant d'argon sec. Le réacteur est alors placé dans un appareil de type Rayonet R.P.R. 208 muni de 8 lampes (2537 et/ou 3000Å). Le dégazage est maintenu durant tout le temps d'irradiation (12h) afin d'éviter les réactions de photooxydation. Après évaporation des solvants, le produit brut est traité par chromatographie sur colonne d'alumine neutre avec pour éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 1-1. Les thiazolopyridines peuvent être recristallisées dans l'éthanol (Rdt 80%).

## E/ SYNTHÈSE DES PYRIDINYL THIOCARBOXAMIDES 6a,b,e ET DES ARYL ET ALKYL-2 THIAZOLO [5,4-c] PYRIDINES 7a,b,e

### 1°/ Préparation de l'amino-4 chloro-3 pyridine

#### ♦ Obtention de la chloro-3 nitro-4 pyridine N-oxyde<sup>4</sup>

Une solution de chloro-3 pyridine (30g) dans 150ml d'anhydride acétique est lentement ajoutée à 150ml d'eau oxygénée à 30% ; on refroidit puis on laisse 5 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite chauffé à 60-65°C pendant 30 heures. L'excès de réactifs est éliminé par évaporation sous pression réduite avec addition de 100ml d'eau. L'huile résultante est additionnée de 50ml d'acide sulfurique concentré puis est versée dans un mélange contenant 50ml d'acide sulfurique concentré, 20ml d'oléum à 20%. On chauffe à l'aide d'un bain-marie et on verse le tout dans 400g de glace pilée. On neutralise ensuite avec une solution de carbonate d'ammonium et on basifie avec de l'ammoniaque, on obtient alors la chloro-3 nitro-4 pyridine N-oxyde (Rdt 80%).

Point de fusion : 113-114°C.

### ◇ Obtention de l' amino-4 chloro-3 pyridine<sup>5</sup>

Le mode opératoire utilisé a été décrit à partir de celui du dérivé fluoré dans lequel la fluoro-3 nitro-4 pyridine N-oxyde est réduite en amino-4 fluoro-3 pyridine par un mélange sulfate ferreux-ammoniaque.

La chloro-3 nitro-4 pyridine N-oxyde (5g) est dissoute dans 100ml d'eau puis est traitée avec 75g de sulfate ferreux. On chauffe le mélange en ajoutant lentement de l'ammoniaque jusqu'à une coloration noire persistante, on laisse le chauffage pendant 1 h environ. Le milieu est ensuite extrait avec 3x50ml d'éther éthylique. On sèche alors la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore les solvants sous pression réduite.

L' amino-4 chloro-3 pyridine est obtenue avec un rendement de 55%.

Point de fusion : 59-60°C

### 2°/ Synthèse des thioamides 6a,b,e

La condensation dans le dioxane des thioesters avec l'anion de l' amino-4 chloro-3 pyridine a été réalisée selon le même mode opératoire que celui décrit pour la synthèse des composés 1a-f. Après addition d'eau, les thiazolopyridines sont séparées par filtration et recristallisés dans l'éthanol. Au filtrat sont ajoutés 30ml d'acétate d'éthyle et la phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH5. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, les thioamides sont obtenus purs par recristallisation du brut dans un mélange hexane-toluène. Les rendements et les points de fusion concernant ces produits sont répertoriés dans le tableau IV page 24.

### 3°/ Caractéristiques physiques des composés 6a,b,e

#### a) N-(chloro-3 pyridinyl-4) thiobenzamide 6a

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 7.5-7.8(3H,m, Ar.) ; 7.9-8.1(2H,m, Ar.) ; 8.6(1H,d J=5.7Hz, Pyr.) ; 8.8(1H,s, Pyr.) ; 9.3(1H,d J=5.7Hz, Pyr.) ; 9.8(1H,s, NH)

Spectre de masse m/e : 248(M<sup>+</sup>, 3%) ; 213(M<sup>+</sup>-Cl, 100%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300 ( $\nu$  NH) ; 1580 ( $\delta$  NH +  $\nu$  CN)

Analyse calculée pour  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{SCl}$  C:57.94 ; H:3.62 ; N:11.27 ; S:12.88 ; Cl:14.29  
trouvée C:58.05 ; H:3.56 ; N:11.14 ; S:12.45 ; Cl:14.48

b) N-(chloro-3 pyridinyl-4)furyl-2 thiocarboxamide 6b

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 6.6(1H, dd J=3.7Hz, 1.8Hz, Fu.) ; 7.5-7.6(2H, m, Fu.) ; 8.6(1H, d J=5.7Hz, Pyr.) ; 8.7(1H, s, Pyr.) ; 9.3(1H, d J=5.7Hz, Pyr.) ; 11.3(1H, s, NH).

Spectre de masse m/e : 238( $\text{M}^+$ , 3%) ; 203( $\text{M}^+$ -Cl, 100%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300 ( $\nu$  NH) ; 1580 ( $\delta$  NH +  $\nu$  CN)

Analyse calculée pour  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{OSCl}$  C:50.31 ; H:2.94 ; N:11.74 ; O:6.71 ; S:13.42  
Cl:14.88  
trouvée C:50.58 ; H:2.88 ; N:11.77 ; O:7.21 ; S:13.17  
Cl:15.02

c) N-(chloro-3 pyridinyl-4) thioacétamide 6e

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 2.8(3H, s,  $\text{CH}_3$ ) ; 8.6(1H, d J=5.7Hz, Pyr.) ; 8.8(1H, s, Pyr.) ; 9.0(1H, d J=5.7Hz, Pyr.) ; 9.6(1H, s, NH)

Spectre de masse m/e : 186( $\text{M}^+$ , 6%) ; 151( $\text{M}^+$ -Cl, 100%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300 ( $\nu$  NH) ; 1560 ( $\delta$  NH +  $\nu$  CN)

Analyse calculée pour  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{SCl}$  C:45.04 ; H:3.75 ; N:15.01 ; S:17.16 ; Cl:19.03  
trouvée C:44.70 ; H:3.72 ; N:14.98 ; S:16.79 ; Cl:18.82

4°/ Synthèse des thiazolopyridines 7a,b,e<sup>6</sup>

Un mélange d'amino-4 chloro-3 pyridine (0.025 mole) et d'hydrure de sodium (0.094g préalablement lavé au tétrahydrofurane anhydre) dans la N-méthyl pyrrolidinone (4ml) est refroidi à 0°C pendant 20 mn par un bain d'eau glacée. On ajoute en une fois les thioesters (0.013 mole) en solution dans la N-méthylpyrrolidinone (4ml). Puis on porte le milieu à 150°C pendant 1 h. Le brut réactionnel est additionné d'eau, le produit collecté par filtration et recristallisé dans l'éthanol. Les rendements et les points de fusion concernant ces produits sont répertoriés dans le tableau IV page 24.

5°/ Caractéristiques physiques des composés 7a,b,e

a) Phényl-2 thiazolo [5,4-c] pyridine 7a

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 7.3-7.8(3H,m, Ar.) ; 7.9-8.0(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.8(1H,d J=5.7Hz, Pyr.) ; 9.3(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 212( $\text{M}^+$ , 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$	C:67.92 ; H:3.77 ; N:13.21 ; S:15.09
trouvée	C:68.16 ; H:3.74 ; N:13.28 ; S:15.33

b) Furyl-2 thiazolo [5,4-c] pyridine 7b

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 6.7(1H,dd J=3.7Hz, 1.8Hz, Fu.) ; 7.4(1H,dd J=3.7Hz, Fu.) ; 7.7(1H,dd J=1.8Hz, Fu.) ; 8.0(1H,d J=5.7Hz, Pyr.) ; 8.8(1H,d J=5.7Hz, Pyr.) ; 9.3(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 202( $\text{M}^+$ , 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$	C:59.41 ; H:2.97 ; N:13.86 ; O:7.92 ; S:15.84
trouvée	C:59.73 ; H:2.72 ; N:13.63 ; O:7.80 ; S:15.45

c) Méthyl-2 thiazolo [5,4-c] pyridine 7e

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 2.5(3H,s,  $\text{CH}_3$ ) ; 8.0(1H,d J=5.7Hz, Pyr.) ; 8.8(1H,d J=5.7Hz, Pyr.) ; 9.3(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 150( $\text{M}^+$ , 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$	C:56.00 ; H:4.00 ; N:18.67 ; S:21.33
trouvée	C:55.94 ; H:4.27 ; N:18.43 ; S:21.56

6°/ Conversion des thioamides 6a,b,e en thiazolopyridines 7a,b,e<sup>6</sup>

Un mélange des thioamides 6a,b,e (0.0025 mole) et d'hydrure de sodium (0.094g préalablement lavé au tétrahydrofurane anhydre) dans la N-méthylpyrrolidone (4,5ml) est porté à 150°C pendant 1 heure. Le brut réactionnel est additionné d'eau, le produit collecté par filtration et recristallisé dans l'éthanol (Rdt 55%).

**F/ CAS PARTICULIER DES STYRYL-2 THIAZOLO [5,4-b] et [4,5-c] PYRIDINES 8 ET 9**

La synthèse de ces deux composés a nécessité la préparation du thiocinnamate d'éthyle et a été effectuée en sulfurant le cinnamate d'éthyle (isomère trans).

**1°/ Synthèse du thiocinnamate d'éthyle<sup>7</sup>**

Ce produit a été préparé de la façon suivante : le cinnamate d'éthyle (1g, 0.0057 mole) est mis à reflux dans le xylène (10ml) en présence du réactif de Lawesson (2.3g, 0.0057 mole) pendant 4 heures. Après refroidissement et filtration des résidus insolubles, le brut est traité par chromatographie sur colonne d'alumine neutre avec un mélange acétate d'éthyle-hexane 1-9 pour éluant. Le thioester brut est repurifié par distillation au four tubulaire Kugelrohr GCR (Rdt 65%).

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, ppm, TMS) : 1.4(3H, t J=7.3Hz, CH<sub>3</sub>) ; 4.6(2H, q J=7.3Hz, OCH<sub>2</sub>) ; 7.0(1H, d J=15.7Hz, CH) ; 7.5(5H, m, Ar.) ; 7.7(1H, d J=15.7Hz, CH)

<b>Analyse</b> calculée pour C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	C:68.73 ; H:6.29 ; O:8.32 ; S:16.65
trouvée	C:68.84 ; H:6.32 ; O:8.31 ; S:16.46

**2°/ Synthèse des styryl-2 thiazolo [4,5-c] et [5,4-b] pyridines 8 et 9**

Les synthèses de ces deux composés ont été effectuées selon le même mode opératoire que celui utilisé lors de la préparation des thiazolopyridines de la même série (Rdt 65%).

**3°/ Caractéristiques physiques des composés 8 et 9**

**a) Styryl-2 thiazolo [5,4-b] pyridine 8**

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 7.2-7.8(8H, mr, Pyr. + Ar. + CH) ; 8.2(1H, dd J=8.3Hz, 1.7Hz, Pyr.) ; 8.5(1H, dd J=4.7Hz, 1.7Hz, Pyr.)

**Spectre de masse** m/e : 238(M<sup>+</sup>, 40%) ; 237(M<sup>+</sup>-H, 100%)

<b>Analyse</b> calculée pour C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S	C:70.59 ; H:4.20 ; N:11.76 ; S:13.44
trouvée	C:70.35 ; H:4.30 ; N:11.57 ; S:13.49

**Point de fusion** : 105-106°C

b) Styryl-2 thiazolo [4,5-c] pyridine 9

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 7.3-8.0(8H, mr, Pyr. + Ar. + CH) ; 8.3(1H, d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H, s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 238( $\text{M}^+$ , 40%) ; 237( $\text{M}^+ - \text{H}$ , 100%)

Point de fusion : 140-141°C

4°/ Synthèse et caractéristiques physiques de la styryl-2 thiazolopyridine 10<sup>8</sup>

Le composé 10 a été synthétisé à partir de la méthyl-2 chloro-6 thiazolo [5,4-b] pyridine 2e. Un mélange de ce produit (3g, 0.0163 mole) et de chloro-2 nitro-5 benzaldéhyde (3g, 0.0163 mole) dans 14ml d'anhydride acétique est mis à reflux pendant 80 heures sous agitation et sous courant d'azote. Après refroidissement et filtration, le produit est recristallisé dans le toluène pour fournir 3.1g (Rdt 55%) de (chloro-2 nitro-5 styryl)-2 chloro-6 thiazolo [5,4-b] pyridine 10.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 7.3-8.3(6H, mr, Pyr. + Ar. + CH) ; 8.7(1H, d J=2.7Hz, Ar.)

Spectre de masse m/e : 351( $\text{M}^+$ , 4%) ; 316( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ , 16%) ; 270( $\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{NO}_2$ ) ; 91(100%)

<u>Analyse</u> calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{S}\text{Cl}_2$	C:47.86 ; H:1.99 ; N:11.96 ; O:9.12 ; S:9.12 ; Cl:19.94
trouvée	C:47.54 ; H:1.88 ; N:12.32 ; O:9.01 ; S:8.88 ; Cl:19.47

Point de fusion : 227-228°C

G/ SYNTHÈSE DE SELENOESTERS ET DE SELENAZOLOPYRIDINES

1°/ Synthèse des sélénoesters

◇ Synthèse du sélénure d'aluminium  $\text{Al}_2\text{Se}_3$ <sup>9</sup>

30g d'aluminium en poudre sont mélangés à 50g de sélénium rouge. On place 5g du mélange dans un creuset muni d'un couvercle. Le couvercle est soulevé avec des pinces et on place 2 à 3 mm de ruban de magnésium enflammé dans le creuset et le couvercle est immédiatement replacé. Après quelques secondes, on ajoute 3g du mélange Al/Se et le creuset est couvert à nouveau. Cette procédure est répétée

jusqu'à ce que tout le mélange soit ajouté. La température de la masse reste généralement assez haute pour ne pas nécessiter d'ajout supplémentaire de magnésium. Après que le creuset soit refroidi, le séléniure d'aluminium est placé à l'abri de l'humidité.

#### ♦ Synthèse de sélénoesters<sup>10</sup>

Les sélénoesters ont été obtenus par traitement des imidates avec de l'hydrogène sélénié.

Les imidates ont été synthétisés suivant le même mode opératoire que celui décrit lors de la synthèse des thioesters.

Les sélénoesters ont été préparés de la façon suivante :

On ajoute à une solution d'imidate (0.050 mole) dans 200 ml de méthanol sec, une résine échangeuse d'ions (DOWEX<sup>R</sup> 50W-X 8, H<sup>+</sup>, 16g, 0.080 mole).

Le mélange est agité rapidement, puis purgé avec de l'argon sec et refroidi à -30°C par un bain d'acétone-carboglace. Le milieu est ensuite traité par de l'hydrogène sélénié (généralisé au préalable par hydrolyse du séléniure d'aluminium (4g, 0.048 mole)) pendant une période de 15 mn et la solution est agitée pendant 1h à -20°C. Puis, le brut réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour fournir quantitativement les sélénoesters désirés. Ils ont été utilisés sans aucune autre purification.

#### Remarques :

- Toutes les opérations concernant ces synthèses se déroulent sous hotte aspirante et nécessitent de grandes précautions du fait du dégagement d'hydrogène sélénié (piège à soude, ...).
- Les sélénoesters présentent tous dans leur spectre RMN, un triplet à 1.5 ppm (J=7.3Hz) et un quadruplet à 4.8 ppm (J=7.3Hz) correspondant aux protons du groupement éthoxy.
- Le spectre IR montre une absorption vers 1230 cm<sup>-1</sup> correspondant à celle du groupement sélénocarbone.

#### 2°/ Synthèse des sélénazolopyridines 11a-c, 12a-c et 13a-c

Une solution de butyllithium 1.6M dans l'hexane (17.5ml, 0.028 mole) est ajoutée goutte à goutte sous courant d'azote sec à une solution d' amino-3 chloro-2 pyridine, d' amino-3 dichloro-2,5 pyridine ou d' amino-3 chloro-4 pyridine dans 20ml de tétrahydrofurane anhydre. On porte à ébullition et une solution de sélénoester (0.014 mole) dans du tétrahydrofurane (15ml) est additionnée en une seule fois. Le milieu est chauffé à reflux pendant 1 heure puis est agité 1 heure à température ambiante.

Pour la préparation des sélénazolo [4,5-b] pyridines **13a-c**, les sélénoesters sont dissous dans du dioxanne (15ml) avant addition. On porte alors à ébullition en augmentant le courant d'azote de façon à chasser du réacteur le tétrahydrofurane restant, ainsi que l'hexane utilisé lors de l'addition du butyllithium. On laisse à reflux de dioxanne pendant environ 2 h.

30ml d'acétate d'éthyle sont additionnés au mélange et on verse dans 100ml d'eau froide. Par addition d'acide chlorhydrique concentré, la phase aqueuse est acidifiée à pH5 pour la préparation des composés **11a-c** et **13a-c** ou pH7 pour les composés **12a-c**. La phase organique est décantée puis lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut décoloré par du charbon actif est recristallisé dans l'éthanol. Les rendements et les points de fusion concernant ces produits sont répertoriés dans le tableau V page 29.

### 3°/ Caractéristiques physiques des composés 11a-c, 12a-c et 13a-c

#### a) p-Tolyl-2 sélénazolo [5,4-b] pyridine 11a

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 2.3(3H,s,  $\text{CH}_3$ ) ; 7.1-7.4(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 7.8(2H,d  $J=6.8\text{Hz}$ , Ar.) ; 8.2(1H,dd  $J=8.2\text{Hz}$ , 1.7Hz, Pyr.) ; 8.4(1H,dd  $J=4.6\text{Hz}$ , 1.7Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 274( $\text{M}^+$ , 100%) ; 272( $\text{M}^+$ , 56%)

<u>Analyse calculée pour</u> $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Se}$	C:57.14 ; H:3.66 ; N:10.27 ; Se:28.94
trouvée	C:57.10 ; H:3.61 ; N:10.18 ; Se:29.45

#### b) Furyl-2 sélénazolo [5,4-b] pyridine 11b

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 6.6(1H,dd  $J=3.7\text{Hz}$ , 1.6Hz, Fu.) ; 7.1-7.6(3H,mr, Pyr. + Fu.) ; 8.2(1H,dd  $J=8.2\text{Hz}$ , 1.7Hz, Pyr.) ; 8.4(1H,dd  $J=4.6\text{Hz}$ , 1.7Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 250( $\text{M}^+$ , 100%) ; 248( $\text{M}^+$ , 49%)

Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OSe C:48.19 ; H:2.41 ; N:11.24 ; O:6.43 ; Se:31.73  
trouvée C:48.00 ; H:2.50 ; N:11.08 ; Se:32.02

c) Thiényl-2 sélénezolo[5,4-b] pyridine 11c

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 7.0-7.6(4H,mr, Pyr. + Th.) ; 8.1(1H,dd J=8.2Hz, 1.6Hz, Pyr.) ; 8.4(1H,dd J=4.7Hz, 1.6Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 266(M<sup>+</sup>, 100%) ; 264(M<sup>+</sup>, 40%)

Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Se C:45.28 ; H:2.26 ; N:10.57 ; S:12.08 ; Se:29.81  
trouvée C:45.55 ; H:2.36 ; N:10.48 ; S:12.08 ; Se:29.25

d) p-Tolyl-2 sélénezolo [4,5-c] pyridine 12a

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 2.3(3H,s, CH<sub>3</sub>) ; 7.2(2H,d J=6.8Hz, Ar.) ; 7.7-8.0(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 274(M<sup>+</sup>, 100%) ; 272(M<sup>+</sup>, 49%)

Analyse calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Se C:57.14 ; H:3.66 ; N:10.27 ; Se:28.94  
trouvée C:57.26 ; H:3.46 ; N:10.28 ; Se:28.80

e) Furyl-2 sélénezolo [4,5-c] pyridine 12b

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 6.6(1H,dd J=3.7Hz, 1.8Hz, Fu.) ; 7.1-7.6(2H,m, Fu.) ; 7.8(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 8.3(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 250(M<sup>+</sup>, 100%) ; 248(M<sup>+</sup>, 56%)

Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OSe C:48.19 ; H:2.41 ; N:11.24 ; O:6.43 ; Se:31.73  
trouvée C:48.19 ; H:2.34 ; N:11.16 ; Se:31.94

f) Thiényl-2 sélénezolo [4,5-c] pyridine 12c

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 7.0-7.6(3H,m, Th.) ; 7.7(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 8.3(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 266(M<sup>+</sup>, 100%) ; 264(M<sup>+</sup>, 52%)

Analyse calculée pour  $C_{10}H_6N_2SSe$  C:45.28 ; H:2.26 ; N:10.57 ; S:12.08 ; Se:29.81  
trouvée C:45.18 ; H:2.18 ; N:10.47 ; S:12.13 ; Se:29.72

g) p-Tolyl-2 chloro-6 sélénezolo [4,5-b] pyridine 13a

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm,TMS) : 2.3(3H,s,  $CH_3$ ) ; 7.2(2H,d  $J=6.8$ Hz, Ar.) ; 7.8(2H,d  $J=6.8$ Hz, Ar.) ; 8.1(1H,d  $J=2.3$ Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,d  $J=2.3$ Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 308( $M^+$ , 100%) ; 306( $M^+$ , 48%)

h) Furyl-2 chloro-6 sélénezolo [4,5-b] pyridine 13b

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm,TMS) : 6.6(1H,dd  $J=3.7$ Hz, 1.8Hz, Fu.) ; 7.2-7.7(2H,m, Fu.) ; 8.1(1H,d  $J=2.3$ Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,d  $J=2.3$ Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 284( $M^+$ , 100%) ; 282( $M^+$ , 52%)

Analyse calculée pour  $C_{10}H_5N_2OSeCl$  C:42.40 ; H:1.77 ; N:9.89 ; O:5.65 ;  
Se:27.92 ; Cl:12.37  
trouvée C:42.11 ; H:1.74 ; N:9.47 ; Se:28.16 ;  
Cl:12.61

i) Thiényl-2 chloro-6 sélénezolo [4,5-b] pyridine 13c

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm,TMS) : 7.0-7.7(3H,m, Th.) ; 8.1(1H,d  $J=2.3$ Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,d  $J=2.3$ Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 300( $M^+$ , 100%) ; 298( $M^+$ , 46%)

Analyse calculée pour  $C_{10}H_5N_2SSeCl$  C:40.13 ; H:1.67 ; N:9.36 ; S:10.70 ;  
Se:26.42 ; Cl:11.71  
trouvée C:40.18 ; H:1.67 ; N:9.25 ; S:10.10 ;  
Se:26.53

H/ SYNTHÈSE DE LA PHENYL-2 IMIDAZO (3H) [4,5-b] PYRIDINE 16<sup>11</sup>

1g (0.004 mole) de N-(chloro-2 pyridinyl-3) benzamide 15 est mis en présence de 0.140 g d'hydrure de sodium et de 10 cm<sup>3</sup> de DMF. La température est portée à 130°C et on agite le mélange réactionnel pendant 5 heures. On hydrolyse avec une solution de carbonate de sodium à 10% puis on extrait avec 3x20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On sèche puis on évapore les solvants sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur plaques d'alumine en utilisant, comme éluant, l'acétate d'éthyle (0.17g, Rdt 20%).

Spectre de masse m/e : 195(M<sup>+</sup>, 100%)

Point de fusion : 235-236°C

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) P. REYNAUD, R.C. MOREAU et J.P. SAMANA, *Bull. Soc. Chim. France*, 3628 (1965)
- 2) A. COUTURE ET P. GRANDCLAUDON, *Synthesis*, 533 (1985)
- 3) H.W. ALTLAND et G.A. MOLLANDER, *J. Het. Chem.*, 14, 129 (1977)
- 4) H.J. DEN HARTOG, C.R. KOLDER et W.P. COMBE, *Rec. Trav. Chim.*, 70, 591 (1951) ; T. TALIK et Z. TALIK, *Rocz. Chem.*, 36, 539 (1962) ; *Chem. Abstr.*, 57, 12421 (1962)
- 5) T. TALIK et Z. TALIK, *Ibid.*, 38, 777 (1964) ; *Chem. Abstr.*, 61, 10653c (1964)
- 6) M.J. SPITULNIK, *J. Het. Chem.*, 14, 1073 (1977)
- 7) S.L. BAXTER et J. BRADSHAW, *J. Org. Chem.*, 46, 831 (1981)
- 8) O. COX, H. JACKSON, V.A. VARGAS, A. BAEZ, J.I. CALON, B.C. GONZALEZ et M. de LEON, *J. Med. Chem.*, 25, 1378 (1982)
- 9) G.R. WAITKINS, et R. SHUTT, *Inorg. Synth.*, 2, 183 (1946)
- 10) V.I. COHEN, *J. Org. Chem.*, 42, 2645 (1977)
- 11) T. TAKAHASHI et S. YAYIMA, *J. Pharm. Soc. Japan*, 66, 31 (1946)

## PARTIE EXPERIMENTALE

### relative au CHAPITRE II

--0000000--

## FONCTIONNALISATION DE THIAZOLOPYRIDINES

### A/ FONCTIONNALISATION DU CYCLE PYRIDINIQUE

#### 1°/ Synthèse et caractéristiques physiques des thiazolopyridines 1a, 1b et 2a<sup>1</sup>

Le mode opératoire concernant la synthèse de ces produits est décrit dans la partie expérimentale relative au premier chapitre.

##### a) Phényl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine 1a

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 7.2-7.5(4H,mr,Pyr. + Ar.) ; 8.0-8.1(2H,m,Ar.) ; 8.2(1H, dd J=8.3Hz, 1.7Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,dd J=4.7Hz, 1.7Hz, Pyr.)

##### b) Furyl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine 1b

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 6.5(1H,dd J=3.6Hz, 1.7Hz, Fu.) ; 7.2(1H,dd J=3.6Hz, Fu.) ; 7.4(1H,dd J=8.3Hz, 4.6Hz, Pyr.) ; 7.6(1H,dd J=1.7Hz, Fu.) ; 8.2(1H,dd J=8.3Hz, 1.7Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,dd J=4.6Hz, 1.7Hz, Pyr.)

##### c) Chloro-6 phényl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine 2a

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 7.2-7.5(4H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.0-8.2(3H,mr, Pyr. + Ar.)

## 2°/ N-oxydation de thiazolopyridines<sup>2</sup>

0.005 mole de thiazolopyridine en présence d'acide métachloroperbenzoïque (1.5g) est mis à reflux de chloroforme (60ml) pendant 2 heures. On lave avec une solution de carbonate de sodium puis on extrait avec 3x30 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Les solvants sont séchés sur sulfate de magnésium et évaporés sous pression réduite. Le brut est recristallisé dans l'éthanol (Rdt 80%).

## 3°/ Caractéristiques physiques des thiazolopyridines N-oxyde 17 et 18.

### a) Phényl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine N-oxyde 17

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 7.4-7.6(4H, mr, Pyr. + Ar.) ; 7.8-8.1(3H, mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H, dd J=6.2Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 228(M<sup>+</sup>, 20%) ; 212(M<sup>+</sup>-16, 100%)

<u>Analyse</u> calculée pour C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	C:63.16 ; H:3.51 ; N:12.28 ; O:7.02 ; S:14.03
trouvée	C:62.78 ; H:3.55 ; N:12.04 ; O:7.54 ; S:14.01

Point de fusion : 210-212°C

### b) Furyl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine N-oxyde 18

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 6.6(1H, dd J=3.6 Hz, 1.7Hz, Fu.) ; 7.2-7.5(2H, mr, Pyr. + Fu.) ; 7.6(1H, dd J=1.7Hz, Fu.) ; 7.9(1H, dd J=8.2Hz, Pyr.) ; 8.3(1H, dd J=6.2Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 218(M<sup>+</sup>, 100%) ; 202(M<sup>+</sup>-16, 20%)

<u>Analyse</u> calculée pour C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	C:55.05 ; H:2.75 ; N:12.84 ; O:14.68 ; S:14.68
trouvée	C:54.64 ; H:2.88 ; N:12.85 ; O:15.04 ; S:14.98

Point de fusion : 216-218°C

## 4°/ Synthèse de thiazolopyridines substituées en α 19a-c, 20<sup>3</sup>

A une suspension de thiazolopyridine N-oxyde (0.002 mole) dans 40 cm<sup>3</sup> de THF anhydre, on ajoute 0.002 mole d'une solution de n-butyllithium (1.6M) dans

l'hexane à  $-65^{\circ}\text{C}$  sous azote sec. Après agitation de la solution pendant 15 mn à cette température, une solution d'aldéhyde ou de cétone (0.002 mole) dans  $10\text{ cm}^3$  de THF est additionnée goutte à goutte. On laisse agiter, toujours à  $-65^{\circ}\text{C}$ , pendant 1h15. Puis, le milieu réactionnel est hydrolysé et on extrait avec  $3 \times 30\text{ cm}^3$  de chloroforme. On sèche sur sulfate de magnésium et on évapore les solvants sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur plaques de silice avec l'acétate d'éthyle comme éluant. Les rendements et les points de fusion de ces différents produits sont répertoriés dans le tableau I page 42 .

5°/ Caractéristiques physiques des composés 19a-c, 20

a) (hydroxy-1 éthyl)-6 phényl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine N-oxyde 19a

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 1.6(3H, d  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ) ; 3.9(1H, s, OH) ; 5.4(1H, q  $J=6.6\text{Hz}$ , CH) ; 7.4-7.6(4H, mr, Pyr. + Ar.) ; 7.8-8.1(3H, mr, Pyr. + Ar.)

Spectre de masse m/e : 272( $\text{M}^+$ , 12%) ; 256( $\text{M}^+-0$ , 46%) ; 254( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 80%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3350 ( $\nu\text{OH}$ )

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	272.06194
( $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ )	trouvée	272.06020

b) (Hydroxy-1 furfuryl)-6 phényl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine N-oxyde 19b

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 6.0-6.5(4H, mr, Fu. + CH + OH) ; 7.4-7.6(5H, mr, Pyr. + Ar. + Fu.) ; 7.8-8.1(3H, mr, Pyr. + Ar.)

Spectre de masse m/e : 308( $\text{M}^+-0$ , 7%) ; 241( $\text{M}^+-\text{O}-\text{Fu}$ , 23%) ; 211( $\text{M}^+-\text{O}-\text{FuCHOH}$ , 30%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3200 ( $\nu\text{OH}$ )

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	308.06194
(ion fragment $\text{M}^+-\text{O}$ , $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ )	trouvée	308.06150

c) (Méthyl-1 hydroxy-1 benzyl)-6 phényl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine N-oxyde. 19c

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 2.1(3H, s, CH<sub>3</sub>) ; 7.4(5H, s, Ar.) ; 7.4-7.6(4H, mr, Pyr. + Ar.) ; 7.8-8.1(4H, mr, Pyr. + Ar. + OH)

Spectre de masse m/e : 332(M<sup>+</sup>-O, 10%) ; 255(M<sup>+</sup>-O, 20%) ; 211(M<sup>+</sup>-O-CH<sub>3</sub>OH, 25%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3200 (ν OH)

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	333.06977
(ion fragment M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> , C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S) trouvée		333.06880

d) (Hydroxy-1 éthyl)-6 furyl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine N-oxyde 20

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 1.6(3H, d J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>) ; 5.4(2H, mr, CH + OH) ; 6.6(1H, dd J=3.6Hz, 1.7Hz, Fu.) ; 7.2(1H, dd J=3.6Hz, Fu.) ; 7.4(1H, d J=8.2Hz, Pyr.) ; 7.6(1H, dd J=1.7Hz, Fu.) ; 7.9(1H, d J=8.2Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 262(M<sup>+</sup>, 30%) ; 246(M<sup>+</sup>-O, 33%) ; 244(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 25%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3350 (ν OH)

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	262.04121
(C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S)	trouvée	262.04100

6°/ Synthèse de thiazolopyridines substituées en δ<sup>4,5</sup>.

Cas particulier de la furyl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine : obtention du composé 22.

Dans un ballon muni d'une agitation mécanique et contenant 20 cm<sup>3</sup> de THF anhydre, on ajoute, sous atmosphère d'azote sec, 0.01 mole de n-butyllithium et 0.01 mole de diisopropylamine dans 10 cm<sup>3</sup> de THF. La température est maintenue à -78°C en agitant pendant 1h. On introduit alors 0.01 mole de thiazolopyridine dans 10 cm<sup>3</sup> de THF et on laisse agiter pendant 1h toujours à -78°C. On ajoute 0.02 mole d'éthanal et l'ensemble est agité durant 1h. Le mélange réactionnel est hydrolysé puis extrait avec 3x30 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Les solvants sont séchés sur sulfate de magnésium et évaporés sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sur plaques de silice avec comme éluant un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle 50:50 (Rdt 60%).

7°/ Caractéristiques physiques des composés 21, 22 et 23

a) (Hydroxy-1 éthyl)-4 phényl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine 21

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 1.6(1H,d J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>) ; 3.9(1H,s,OH) ; 5.4(1H,q J=6.6Hz, CH) ; 7.4-7.5(4H,mr, Pyr. + Ar.) ; 7.9-8.1(2H,m, Ar.) ; 8.5(1H,d J=4.6Hz, Pyr.).

Spectre de masse m/e : 256(M<sup>+</sup>, 35%) ; 241(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 30%)

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	256.06703
(C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS)	trouvée	256.06680

Point de fusion : 87-89°C

b) ((Hydroxy-1 éthyl)-1 furyl)-2 thiazolo[5,4-b] pyridine 22

RMN (DMSO, δ ppm,TMS) : 1.5(1H,d J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>) ; 4.8(1H,m,CH) ; 5.6(1H,d J=5.3Hz, OH) ; 6.6(1H,d J=3.5Hz, Fu.) ; 7.4(1H,d J=3.5Hz, Fu.) ; 7.6(1H,dd J=8.3Hz, 4.6Hz, Pyr.) ; 8.4(1H,dd J=8.3Hz, 1.7Hz, Pyr.) ; 8.6(1H,dd J=4.6Hz, 1.7Hz, Pyr.).

Spectre de masse m/e : 246(M<sup>+</sup>, 99%) ; 231(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 100%) ; 229(M<sup>+</sup>-OH, 20%)

<u>Analyse calculée pour</u> C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	C:58.54 ; H:4.06 ; N:11.38 ; O:13.01 ; S:13.01
trouvée	C:58.28 ; H:4.10 ; N:11.19 ; O:13.27 ; S:13.02

Point de fusion : 148-150°C

c) Chloro-6 (hydroxy-1 éthyl)-4 phényl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine 23

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 1.6(3H,d J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>) ; 3.9(1H,s, OH) ; 5.4(1H,q J=6.6Hz, CH) ; 7.4-7.5(4H,mr, Pyr. + Ar.) ; 7.9-8.1(2H,m, Ar.)

Spectre de masse m/e : 292(M<sup>+</sup>, 20%) ; 290(M<sup>+</sup>, 61%)

<u>Analyse calculée pour</u> C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> OCl	C:57.93 ; H:3.79 ; N:9.66 ; O:5.51 ; S:11.03 ; Cl:12.07
trouvée	C:57.59 ; H:3.89 ; N:9.49 ; S:11.12 ; Cl:12.08

Point de fusion : 118-120°C

### 8°/ Synthèse du $\beta$ -diméthylaminoéther 24<sup>6</sup>

Une solution contenant 0.008 mole du composé 21 dans 20 cm<sup>3</sup> de toluène est portée à reflux sous agitation. Puis, on additionne 150 mg de sodium fraîchement découpé pendant une période de 15 mn environ. On laisse ensuite à reflux pendant 1 heure. On ajoute alors 0.009 mole de chlorure de diméthylamino-2 éthyle dans 10 cm<sup>3</sup> de toluène et on laisse à reflux le mélange pendant 10 heures. On hydrolyse avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau et on extrait avec 3x20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut est chromatographié sur des plaques d'alumine avec pour éluant un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle 1:1 (Rdt 35%). Le produit se présente sous l'aspect d'une huile.

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, TMS) : 1.5(3H, d J=6.4Hz, CH<sub>3</sub>) ; 2.2(6H, s, CH<sub>3</sub>) ; 2.5(2H, t J=5.7Hz, CH<sub>2</sub>) ; 3.5(2H, t J=5.7Hz, CH<sub>2</sub>) ; 5.4(1H, q J=6.4Hz, CH) ; 7.4-7.5(4H, mr, Pyr. + Ar.) ; 7.9-8.1(2H, m, Ar.) ; 8.5(1H, d J=4.9Hz, Pyr.)

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	327.14052
(C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS)	trouvée	327.14190

### B/ FONCTIONNALISATION DES METHYL-2 THIAZOLO[5,4-b] PYRIDINES 1e ET 2e<sup>7</sup>

#### 1°/ Synthèse des composés 25 et 26a-c.

Le mode opératoire concernant ces métallations est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse de thiazolopyridines  $\delta$  fonctionnalisées. Les points de fusion et les rendements concernant ces produits sont répertoriés dans le tableau II page 48.

#### 2°/ Caractéristiques physiques des composés 25 et 26a-c

##### a) (Hydroxy-2 propyl)-2 thiazolo[5,4-b] pyridine 25

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, TMS) : 1.2(3H, d J=6.2Hz, CH<sub>3</sub>) ; 2.9(2H, m, CH<sub>2</sub>) ; 3.5(1H, s, OH) ; 4.1(1H, m, CH) ; 7.2(1H, dd J=8.3Hz, 4.6Hz, Pyr.) ; 8.0(1H, dd J=8.3Hz, 1.7Hz, Pyr.) ; 8.3(1H, dd J=4.6Hz, 1.7Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 194(M<sup>+</sup>, 10%) ; 179(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 20%) ; 176(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 25%).

b) (Hydroxy-2 propyl)-2 chloro-6 thiazolo[5,4-b] pyridine 26a

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 1.2(3H,d J=6.2Hz, CH<sub>3</sub>) ; 2.9(2H,m, CH<sub>2</sub>) ; 3.5(1H,s OH) ; 4.1(1H,m, CH) ; 7.3(1H,d J=8.4Hz, Pyr.) ; 8.2(1H,d J=8.4Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 230(M<sup>+</sup>, 3%) ; 228(M<sup>+</sup>, 9%)

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	228.01241
(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> OS <sup>35</sup> Cl)	trouvée	228.01230

c) (Hydroxy-2 furyl-2 éthyl)-2 chloro-6 thiazolo [5,4-b] pyridine 26b

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 3.5(2H,d J=6.0Hz, CH<sub>2</sub>) ; 4.0(1H,s, OH) ; 5.2(1H,t J=6.0Hz, CH) ; 6.3(2H,d, Fu.) ; 7.3(2H,mr, Pyr. + Fu.) ; 8.2(1H,d J=8.4 Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 282(M<sup>+</sup>, 3%) ; 280(M<sup>+</sup>, 9%)

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	280.00732
(C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sup>35</sup> Cl)	trouvée	280.00800

d) (Hydroxy-2 phényl-2 propyl)-2 chloro-6 thiazolo[5,4-b] pyridine 26c

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 1.6(3H,s, CH<sub>3</sub>) ; 3.6(2H,s, CH<sub>2</sub>) ; 4.2(1H,s, OH) ; 7.2-7.6(6H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.2(1H,d J=8.4Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 306(M<sup>+</sup>, 8%) ; 304(M<sup>+</sup>, 23%) ; 229(M<sup>+</sup>-Ph, 10%) ; 227(M<sup>+</sup>-Ph, 25%)

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	183.98620
(ion fragment M <sup>+</sup> -PhC(OH)=CH <sub>2</sub> , C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> S <sup>35</sup> Cl)	trouvée	183.98600

## C/ SYNTHÈSE D'HOMOLOGUES "AZA" DU KB944

### 1°/ Synthèse et caractéristiques physiques des thiazolopyridines 1d, 3d et 4d

Ces composés ont été préparés suivant les procédés décrits dans le premier chapitre.

#### a) p-Tolyl-2 thiazolo[5,4-b] pyridine. 1d

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 2.3(3H,s,  $\text{CH}_3$ ) ; 7.1-7.4(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 7.8(2H,d J=8.0Hz, Ar.) ; 8.2(1H,dd J=8.2Hz, 1.7Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,dd J=4.7Hz, 1.7Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 226( $\text{M}^+$ , 100%)

Point de fusion : 117-118°C

#### b) p-Tolyl-2 thiazolo[4,5-c] pyridine 3d

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 2.3(3H,s,  $\text{CH}_3$ ) ; 7.2(2H,d J=8.0Hz, Ar.) ; 7.7-8.0(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 226( $\text{M}^+$ , 100%)

Point de fusion : 123-124°C

#### c) Chloro-6 p-tolyl-2[4,5-b] pyridine 4d

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 2.3(3H,s,  $\text{CH}_3$ ) ; 7.2(2H,d J=8.0Hz, Ar.) ; 7.8(1H,d J=8.0Hz, Ar.) ; 8.1(1H,d J=2.3Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,d J=2.3Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 262( $\text{M}^+$ , 33%) ; 260( $\text{M}^+$ , 100%)

Point de fusion : 237-239°C

### 2°/ Synthèse des dérivés monobromés<sup>8</sup>

Dans 100ml de tétrachlorure de carbone, on dissout 0.02 mole de p-tolyl

thiazolopyridine puis on ajoute 0.025 mole de N-bromosuccinimide et une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle. Le mélange est porté à reflux pendant 5 heures puis on laisse revenir la température à l'ambiante. Après quoi, on filtre le précipité de succinimide formé puis on concentre le filtrat et le produit est collecté par filtration (Rdt 55%).

### 3°/ Caractéristiques physiques des dérivés bromés

#### a) [(Thiazolo[5,4-b] pyridine)-yl-2 ]-1 bromométhyl-4 benzène

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 4.3(2H,s, CH<sub>2</sub>Br) ; 7.1-7.4(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.0(2H,d J=8.0Hz, Ar.) ; 8.2(1H,dd J=8.2Hz, 1.7Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,dd J=4.7Hz, 1.7Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 306(M<sup>+</sup>, 9%) ; 304(M<sup>+</sup>, 9%) ; 225(M<sup>+</sup>-Br, 100%)

Point de fusion : 182-185°C

#### b) [(Thiazolo[4,5-c] pyridine)-yl-2]-1 bromométhyl-4 benzène

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 4.3(2H,s, CH<sub>2</sub>Br) ; 7.4-8.0(5H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H,s, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 306(M<sup>+</sup>, 4%) ; 304(M<sup>+</sup>, 4%) ; 225(M<sup>+</sup>-Br, 100%)

#### c) [(Chloro-6 thiazolo[4,5-b] pyridine)-yl-2]-1 bromométhyl-4 benzène

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 4.3(2H,s, CH<sub>2</sub>Br) ; 7.4(2H,d J=8.0Hz, Ar.) ; 8.0-8.1(2H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.5(1H,d J=2.3Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 338(M<sup>+</sup>, 1%) ; 261(M<sup>+</sup>-Br, 7%) ; 259(M<sup>+</sup>-Br, 13%)

Point de fusion : 190-195°C

### 4°/ Substitution des dérivés bromés par la triéthylphosphite (P(OEt)<sub>3</sub>)<sup>8</sup>

Synthèse des composés 27, 28 et 29.

0.005 mole de dérivé bromé est ajoutée à 4 cm<sup>3</sup> de triéthyl phosphite sous

un courant d'azote sec. Après quoi, on porte la température à 130-160°C pendant 15 mn. On refroidit ensuite le mélange réactionnel et les cristaux résultants sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle (Rdt 60%).

5°/ Caractéristiques physiques des composés 27, 28 et 29

a) [(Thiazolo[5,4-b] pyridine)-yl-2]-1 diéthoxyphosphonylméthyl-4 benzène 27

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 1.2(6H,t J=7.0Hz, CH<sub>3</sub>) ; 3.2(2H,d J=22Hz, CH<sub>2</sub>) ; 4.0(4H,m, OCH<sub>2</sub>) ; 7.3-7.5(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.0(2H,d J=8.0Hz, Ar.) ; 8.2(1H,dd J=8.2Hz, 1.7Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,dd J=4.7Hz, 1.7Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 362(M<sup>+</sup>, 3%) ; 226(100%) ; 225(M<sup>+</sup>-PO(OEt)<sub>2</sub>, 40%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1160 (ν POEt) ; 1250 (ν PO)

Analyse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S C:56.35 ; H:5.25 ; N:7.73 ; O:13.26 ; S:8.84 ; P:8.56

trouvée C:56.03 ; H:5.44 ; N:7.61 ; O:12.58 ; S:8.76 ; P:8.45

Point de fusion : 101-103°C

b) [(Thiazolo[4,5-c] pyridine)-yl-2]-1 diéthoxyphosphonylméthyl-4 benzène 28

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS) : 1.2(6H,t J=7.0Hz, CH<sub>3</sub>) ; 3.2(2H,d J=22Hz, CH<sub>2</sub>) ; 4.0(4H,m, OCH<sub>2</sub>) ; 7.4-8.0(5H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,d J=5.3Hz, Pyr.) ; 9.2(1H,s Pyr.)

Spectre de masse m/e : 362(M<sup>+</sup>, 52%) ; 225(M<sup>+</sup>-PO(OEt)<sub>2</sub>, 100%)

Point de fusion : 128-131°C

c) [(Chloro-6 thiazolo[4,5-b] pyridine)-yl-2]-1 diéthoxyphosphonyl-méthyl-4 benzène 29

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 1.2(6H, t  $J=7.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ) ; 3.2(2H, d  $J=22\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ) ; 4.0(4H, m,  $\text{COH}_2$ ) ; 7.9(1H, d  $J=8.0\text{Hz}$ , Ar.) ; 8.1(1H, d  $J=2.3\text{Hz}$ , Pyr.) ; 8.5(1H, d  $J=2.3\text{Hz}$ , Pyr.)

Spectre de masse m/e : 398( $\text{M}^+$ , 3%) ; 396( $\text{M}^+$ , 8%) ; 261( $\text{M}^+ - \text{PO}(\text{OEt})_2$ , 30%) ; 259( $\text{M}^+ - \text{PO}(\text{OEt})_2$ , 100%)

Point de fusion : 148-150°C.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) A. COUTURE et P. GRANDCLAUDON, *Synthesis*, 533 (1985)
- 2) A.R. KATRITZKY et J.M. LAGOWSKI, *Chemistry of the Heterocyclic N-oxides*, in "Organic Chemistry", A.T. BLOMQUIST Ed., Vol 19, p 22-56 (1971)
- 3) R.A. ABRAMOVITCH, E.M. SMITH, E.E. KNAUS et M. SAHA, *J. Org. Chem.*, 37, 1690 (1972)
- 4) T. GUNGOR, F. MARSAIS et G. QUEGUINER, *J. of Organometallic Chem.*, 215, 139 (1981)
- 5) G.W. GRIBBLE et M.G. SAULNIER, *Tetrahedron Letters*, 21, 4137 (1980)
- 6) C.H. TILFORD, R.S. SHELTON et M.G.V. CAMPEN, *J. Org. Chem.*, 70, 4001 (1948)
- 7) T. GUNGOR, F. MARSAIS et G. QUEGUINER, *J. of Organometallic Chem.*, 215, 139 (1981)
- 8) T. GORO, N. TAKASHI, Y. KOICHIRO, O. MITSUO et M. TOMINORI, KANEBO Ltd, *Brevet Européen*, 0010 120 (1978)

**PARTIE EXPERIMENTALE**

**relative au CHAPITRE III**

--0000000--

**SYNTHESE DE PYRIDOTHIAZINES ET DE THIOPYRANNOPYRIDINES**

**A/ SYNTHESE D'ARYL et D'ALKYL-2 (4H) PYRIDO [3,2-e] THIAZINE-1,3  
ONES-4. 30a-f, 31.**

**1°/ Cyclisation**

Un mélange de 0.007 mole (1g) de chloro-2 nicotinamide et de 0.007 mole (0.2g) d'hydruure de sodium dans 8 ml de N-méthylpyrrolidinone est introduit dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup> parcouru par un courant d'azote sec. On agite à froid (0°C) pendant 5 mn afin de générer totalement l'anion.

Puis, on ajoute en une fois 0.007 mole de thioester dilué dans 5ml de N-méthylpyrrolidinone. On porte la température à 140°C et on laisse l'agitation pendant environ 1h30. Le mélange réactionnel est hydrolysé et le produit est collecté par filtration. Le brut est recristallisé dans un mélange hexane-toluène. Les points de fusion et les rendements correspondant à ces différents produits ont été répertoriés dans le Tableau I page 59.

**2°/ Caractéristiques physiques des composés 30a-f, 31**

Le détail des spectres de RMN des composés 30a-f est donné dans le Tableau I.

**a) Phényl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4. 30a**

---

30a	7.3-7.7(4H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.0-8.6(2H,m, Ar.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
30b	7.3-7.6(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.1(2H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
30c	2.4(3H,s, CH <sub>3</sub> ) ; 7.2-7.6(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.1(2H,d J=8.5Hz, Ar.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
30d	3.8(3H,s, OCH <sub>3</sub> ) ; 7.1(2H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 7.6(1H,dd J=7.8Hz, 4.8Hz, Pyr.) ; 8.4(2H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
30e	6.7(1H,dd J=3.7Hz, 1.8Hz, Fu.) ; 7.5-7.7(3H,mr, Pyr. + Fu.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
30f	7.0-7.6(4H,mr, Pyr. + Th.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)

---

**TABLEAU I** : RMN d'aryl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 ones-4. 30a-f.  
(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS)

Spectre de masse m/e : 240(M<sup>+</sup>, 50%) ; 137(PyriSCO<sup>+</sup>, 100%) ; 109(PyriS<sup>+</sup>, 36%).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1560 (ν CN) ; 1640 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS      C:65.00 ; H:3.33 ; N:11.67 ; O:6.67 ; S:13.33  
trouvée pour                                      "                      C:64.74 ; H:3.25 ; N:11.58 ; O:6.39 ; S:13.47

b) p-Chloro-phényl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4. 30b

Spectre de masse m/e : 276(M<sup>+</sup>, 7%) ; 274(M<sup>+</sup>, 20%) ; 137(PyriSCO<sup>+</sup>, 100%) ; 109(PyriS<sup>+</sup>, 40%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1560 (ν CN) ; 1640 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>OSCl      C:56.93 ; H:2.55 ; N:10.22 ; O:5.84 ; S:11.68 ; Cl:12.77  
trouvée    C:56.40 ; H:2.64 ; N:9.94 ; O:6.13 ; S:11.87 ; Cl:12.98

c) p-Tolyl-phényl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4. 30c

Spectre de masse m/e : 254(M<sup>+</sup>, 25%) ; 137(PyriSCO<sup>+</sup>, 100%) ; 109(PyriS<sup>+</sup>, 58%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1560 (ν CN) ; 1640 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS      C:66.14 ; H:3.94 ; N:11.02 ; O:6.30 ; S:12.60  
trouvée    C:66.05 ; H:3.92 ; N:11.36 ; O:6.80 ; S:12.25

d) p-Méthoxy-phényl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4. 30d

Spectre de masse m/e : 270(M<sup>+</sup>, 33%) ; 137(PyriSCO<sup>+</sup>, 100%) ; 109(PyriS<sup>+</sup>, 70%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1560 (ν CN) ; 1640 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S      C:62.22 ; H:3.70 ; N:10.37 ; O:11.85 ; S:11.85  
trouvée    C:62.35 ; H:3.58 ; N:10.64 ; O:12.28 ; S:12.02

e) Furyl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4. 30e

Spectre de masse m/e : 230(M<sup>+</sup>, 44%) ; 137(PyriSCO<sup>+</sup>, 100%) ; 109(PyriS<sup>+</sup>, 56%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1560 (ν CN) ; 1640 (ν CO)

Analyse calculée pour  $C_{11}H_6N_2O_2S$  C:57.39 ; H:2.61 ; N:12.17 ; O:13.91 ; S:13.91  
 trouvée C:57.51 ; H:2.58 ; N:11.91 ; O:14.57 ; S:13.90

f) Thiényl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4. 30f

Spectre de masse m/e : 246( $M^+$ , 43%) ; 137(PyrSCO<sup>+</sup>, 100%) ; 109(PyrS<sup>+</sup>, 45%)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1560 ( $\nu$  CN) ; 1640 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $C_{11}H_6N_2OS_2$  C:53.66 ; H:2.44 ; N:11.38 ; O:6.50 ; S:26.02  
 trouvée C:53.54 ; H:2.43 ; N:11.23 ; O:7.00 ; S:26.07

g) Benzyl-2 (4H) pyrido [3,2-e] thiazine-1,3 one-4. 31

RMN (DMSO,  $\delta$  ppm, TMS) : 6.3(1H,s,CH) ; 7.3-7.5(6H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,dd J=7.8Hz, 1.9Hz, Pyr.) ; 8.6(1H,dd J=4.8Hz, 1.9Hz, Pyr.) ; 11.1 (1H,s,NH)

Spectre de masse m/e : 254( $M^+$ , 100%)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1665 ( $\nu$  CO) ; 2900 ( $\nu$  NH)

Analyse calculée pour  $C_{14}H_{10}N_2OS$  C:66.14 ; H:3.94 ; N:11.02 ; O:6.30 ; S:12.60  
 trouvée C:65.73 ; H:3.93 ; N:10.92 ; O:6.96 ; S:12.49

Point de fusion : 226-228°C

3°/ Synthèse et caractérisation du thioimide 33

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés 30a-f. Le thioester utilisé est le thiobenzoate d'éthyle (Rdt 75%).

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 7.0-8.5(9H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.9 (1H,s, Pyr.) ; 11.30(1H,s,NH)

Spectre de masse m/e : 242( $M^+$ , 60%) ; 106(PyrCO<sup>+</sup>, 100%)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1700 ( $\nu$  CO) ; 3400 ( $\nu$  NH)

<u>Détermination de la masse précise</u>	calculée	242.05138
( $C_{13}H_{10}N_2OS$ )	trouvée	242.05210

Point de fusion : 104-106°C

B/ SYNTHÈSE DE LA N-(DIMETHYLAMINO-2 ETHYL) p-METHOXY-PHENYL-2 (4H) PYRIDO[3,2-e] THIAZINE-1,3 ONE-4. 35.

1°/ Réduction de la p-méthoxy-phényl-2 (4H) pyrido[3,2-e] thiazine-1,3 one-4. 1

On introduit dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> 1g du composé **30d**, 0.16g de borohydrure de sodium (NaBH<sub>4</sub>) et 160 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Puis, on porte le mélange à reflux pendant 30 mn. On chasse l'éthanol sous pression réduite et on hydrolyse le milieu réactionnel, le produit est alors collecté par filtration puis lavé avec un peu d'éthanol et d'éther de pétrole. Le brut est recristallisé dans l'éthanol (0.83g, Rdt 83%). **34.**

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 3.8(3H,s,OCH<sub>3</sub>) ; 6.1(1H,s,CH) ; 6.8(1H,s,NH) ; 7.0(2H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 7.2(1H,m,Pyr.) ; 7.6(2H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 8.3(1H,dd J=7.9Hz, 1.8Hz, Pyr.) ; 8.5(1H,dd J=4.8Hz, 1.8Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 272(M<sup>+</sup>, 33%) ; 121 (100%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1665 (ν CO)

<u>Analyse calculée pour</u> C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	C:61.76 ; H:4.41 ; N:10.29 ; O:11.76 ; S:11.76
<u>trouvée</u>	C:62.03 ; H:4.57 ; N:10.48 ; O:12.01 ; S:11.85

Point de fusion : 165-166°C

2°/ Alkylation du composé dihydro 34<sup>2</sup>

1g du composé dihydro **34** et 0.51g d'hydrure de sodium sont dissous dans 8 cm<sup>3</sup> de DMF. On porte la température à 0°C et on laisse agiter pendant 30 mn. On coule goutte à goutte une solution de bromure de diméthylamino-2 éthyle sous forme de bromhydrate dans 8 cm<sup>3</sup> de DMF et on porte la température à 50°C pendant 1h30. Le DMF est enlevé par distillation sous pression réduite. On hydrolyse le mélange et on extrait avec 3x20cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les extraits sont séchés sur sulfate de sodium. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est chromatographié sur alumine avec comme éluant un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle 1:3 (Rdt 55%).

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 2.2(6H,s,NCH<sub>3</sub>) ; 2.5(2H,m,CH<sub>2</sub>) ; 3.0-3.2(1H,m,CH) ; 4.1-4.3(1H,m,CH) ; 6.0(1H,s,CH) ; 6.8(2H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 7.0-7.2(3H,m,Pyr. + Ar.) ; 8.3-8.4(2H,m,Pyr.)

Spectre de masse m/e : 343(M<sup>+</sup>, 15%) ; 86(N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 70%)

<u>Détermination de masse précise</u>	calculée	343.13544
(C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S)	trouvée	343.13530

Point de fusion : 90-92°C

C/ SYNTHÈSE D'ARYL ET D'ALKYL-2 (4H) THIOPYRANNO[2,3-b] PYRIDINE ONES-4. 40a-j, 41a, b.

1°/ Synthèse des alcools 38a-d<sup>3</sup>

Dans un ballon muni d'une agitation mécanique et contenant 625 cm<sup>3</sup> de THF anhydre, on ajoute sous atmosphère d'azote sec 0.25 mole d'une solution de n-butyllithium (1,6M) dans l'hexane et 0.25 mole de diisopropylamine dans 60 cm<sup>3</sup> de THF. La température est maintenue à 0°C pendant 1h puis l'ensemble est refroidi à -70°C. On introduit alors 0.25 mole de bromo-2 pyridine dans 125 cm<sup>3</sup> de THF. On maintient la température à -70°C. Au bout de 4h, 0.26 mole d'aldéhyde dans 60 cm<sup>3</sup> de THF est ajoutée. L'ensemble est maintenu à -70°C pendant 1 heure après quoi on hydrolyse à froid par un mélange eau/THF. Après décantation, extraction au chloroforme, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, on récupère les alcools correspondants (Rdt 55%). Les alcools sont directement oxydés en cétone sans autre moyen de purification.

2°/ Oxydation des alcools en cétones 39a-d<sup>4</sup>

Dans un ballon muni d'un agitateur et d'une garde de CaCl<sub>2</sub>, on introduit 150 ml d'acétone R.P. et 0.05 mole d'alcool à oxyder. La solution est refroidie à l'aide d'un bain de carboglace après quoi on ajoute 0.1 mole de CrO<sub>3</sub> rigoureusement anhydre. Au bout de 3h, on verse 100 cm<sup>3</sup> d'alcool isopropylique. Le pH de la solution est ensuite ramené à 7-8 par du bicarbonate de sodium aqueux. Après filtration, décantation, extraction par du chloroforme, on lave à l'eau les phases organiques réunies. On sèche sur sulfate de magnésium et la filtration suivie de

l'évaporation du solvant fournit la cétone correspondante. La purification se fait par distillation (Rdt 82%).

a) (Bromo-2 pyridinyl-3) méthylcétone 39a

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 2.6(3H,s, $\text{CH}_3$ ) ; 7.2-7.4(1H,m,Pyr.) ; 7.6(1H,dd  $J=7.5\text{Hz}$ , 2.0Hz, Pyr.) ; 8.4(1H,dd  $J=4.6\text{Hz}$ , 2.0Hz, Pyr.)

b) (Bromo-2 pyridinyl-3) éthyl cétone 39b

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 1.2(3H,t,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.9(2H,q  $J=7.4\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ) ; 7.2-7.4(1H,m,Pyr.) ; 7.6(1H,dd  $J=7.5\text{Hz}$ , 2.0Hz, Pyr.) ; 8.4(1H,dd,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2.0Hz, Pyr.)

c) (Bromo-2 pyridinyl-3) propyl cétone 39c

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 1.0(3H,t  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ) ; 1.4-1.9(2H,m, $\text{CH}_2$ ) ; 2.9(2H,t  $J=6.9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ) ; 7.2-7.5(1H,m,Pyr.) ; 7.6(1H,dd  $J=7.5\text{Hz}$ , 2.1Hz, Pyr.) ; 8.4(1H,dd  $J=4.6\text{Hz}$ , 2.1Hz, Pyr.)

d) (Bromo-2 pyridinyl-3) benzyl cétone. 39d

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 4.2(1H,s, $\text{CH}_2$ ) ; 7.1-7.5(7H,mr,Pyr. + Ar.) ; 8.4(1H,dd  $J=4.6\text{Hz}$ , 2.1Hz, Pyr.)

3°/ Cyclisation à partir des cétones 39a et 39b

On introduit dans un ballon de 100  $\text{cm}^3$  0.012 mole de cétone dans 20  $\text{cm}^3$  de THF, puis on ajoute par petites quantités 400 mg d'hydrure de sodium. On porte la température à 0°C et on laisse agiter pendant environ 15 mn.

Une solution de thioester (0.012 mole) dans 20  $\text{cm}^3$  de THF est ensuite ajoutée et on porte à reflux pendant 2h. Le mélange réactionnel est versé dans environ 300  $\text{cm}^3$  d'eau glacée. Le produit est collecté par filtration puis lavé avec un peu d'éther de pétrole. Le brut est recristallisé dans un mélange hexane-toluène. Les points de fusion et les rendements concernant ces produits sont répertoriés dans le Tableau III page 70 .

4°/ Caractéristiques physiques des composés 40a-j

Les spectres de RMN sont détaillés dans le Tableau 2.

a) p-Chloro-phényl-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 40a

Spectre de masse m/e : 275(M<sup>+</sup>, 35%) ; 273(M<sup>+</sup>, 100%) ; 247(M<sup>+</sup>-CO, 23%) ; 245(M<sup>+</sup>-CO, 62%) ; 137(PyrSCO<sup>+</sup>, 30%) ; 109(PyrS<sup>+</sup>, 50%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1630 (ν CO)

<u>Analyse</u> calculée pour C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> NOSCl	C:61.54 ; H:2.93 ; N:5.13 ; O:5.86 ; S:11.72 ; Cl:12.82
trouvée	C:62.01 ; H:2.79 ; N:4.74 ; O:6.03 ; S:11.68 ; Cl:12.87

b) Furyl-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 40b.

Spectre de masse m/e : 229(M<sup>+</sup>, 100%) ; 201(M<sup>+</sup>-CO, 40%) ; 137(PyrSCO<sup>+</sup>, 10%) ; 109(PyrS<sup>+</sup>, 25%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1630 (ν CO)

<u>Analyse</u> calculée pour C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	C:62.88 ; H:3.06 ; N:6.11 ; O:13.97 ; S:13.97
trouvée	C:62.98 ; H:3.19 ; N:6.02 ; O:13.94 ; S:14.08

c) Méthyl-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 40c

Spectre de masse m/e : 177(M<sup>+</sup>, 100%) ; 149(M<sup>+</sup>-CO, 30%) ; 137(PyrSCO<sup>+</sup>, 20%) ; 109(PyrS<sup>+</sup>, 35%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1630 (ν CO)

<u>Analyse</u> calculée pour C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NOS	C:61.02 ; H:3.95 ; N:7.91 ; O:9.04 ; S:18.08
trouvée	C:61.07 ; H:3.96 ; N:7.79 ; O:9.38 ; S:17.97

d) Phényl-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 40d

Spectre de masse m/e : 239(M<sup>+</sup>, 100%) ; 211(M<sup>+</sup>-CO, 50%) ; 137(PyrSCO<sup>+</sup>, 30%) ; 109(PyrS<sup>+</sup>, 90%).

---

40a	7.2(1H,s, CH) ; 7.5-7.7(5H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
40b	6.5(1H,dd J=3.6Hz, 1.8Hz, Fu.) ; 7.0(1H,d J=3.6Hz, Fu.) ; 7.3(1H,s, CH) ; 7.4-7.5(1H,m, Pyr.) ; 7.6(1H,d J=1.8Hz, Fu.) 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
40c	2.4(1H,d J=1.1Hz, CH <sub>3</sub> ) ; 6.8(1H,d J=1.1Hz, CH) ; 7.3-7.5(1H,m, Pyr.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
40d	7.2(1H,s, CH) ; 7.4-7.5(6H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
40e	2.4(3H,s, CH <sub>3</sub> ) ; 7.2(1H,s, CH) ; 7.3(2H,d J=8.3Hz, Ar.) ; 7.4(1H,m, Pyr.) ; 7.6(2H,d J=8.3Hz, Ar.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
40f	3.8(3H,s, OCH <sub>3</sub> ) ; 7.0(2H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 7.2(1H,s, CH) ; 7.4-7.5(1H,m, Pyr.) ; 7.6(2H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
40g	7.2(1H,s, CH) ; 7.3-7.6(4H,m, Pyr. + Th.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
40h	2.1(3H,s, CH <sub>3</sub> ) ; 7.5-7.7(5H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
40i	2.4(3H,s, CH <sub>3</sub> ) ; 6.5(1H,dd J=3.6Hz, 1.8Hz, Fu.) ; 7.0(1H,d J=3.6Hz, Fu.) ; 7.4-7.5(1H,m, Pyr.) ; 7.6(1H,d J=1.8Hz, Fu.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)
40j	2.1(3H,s, CH <sub>3</sub> ) ; 2.4(3H,s, CH <sub>3</sub> ) ; 7.3-7.5(1H,m, Pyr.) ; 8.6-8.8(2H,m, Pyr.)

---

**TABLEAU II : RMN d'alkyl et d'aryl-2 thiopyranno [2,3-b] pyridine ones-4. 40a-j.**  
(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1630 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NOS}$  C:70.30 ; H:3.76 ; N:5.86 ; O:6.69 ; S:13.39  
trouvée C:70.18 ; H:3.80 ; N:5.49 ; O:7.00 ; S:13.55

e) p-Tolyl-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 40e

Spectre de masse m/e : 253( $\text{M}^+$ , 100%) ; 225( $\text{M}^+$ -CO, 45%) ; 137( $\text{PyrSCO}^+$ , 10%) ;  
109( $\text{PyrS}^+$ , 20%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1630 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NOS}$  C:71.15 ; H:4.35 ; N:5.53 ; O:6.32 ; S:12.65  
trouvée C:71.22 ; H:4.30 ; N:5.53 ; O:6.37 ; S:13.01

f) p-Méthoxy-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 40f

Spectre de masse m/e : 269( $\text{M}^+$ , 100%) ; 241( $\text{M}^+$ -CO, 50%) ; 137( $\text{PyrSCO}^+$ , 25%) ;  
109( $\text{PyrS}^+$ , 70%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1630 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$  C:66.91 ; H:4.09 ; N:5.20 ; O:11.90 ; S:11.90  
trouvée C:67.07 ; H:4.25 ; N:5.17 ; O:12.35 ; S:12.03

g) Thiényl-2 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 40g

Spectre de masse m/e : 245( $\text{M}^+$ , 100%) ; 217( $\text{M}^+$ -CO, 50%) ; 137( $\text{PyrSCO}^+$ , 10%) ;  
109( $\text{Pyr}^+\text{S}^+$ , 30%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1630 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NOS}_2$  C:58.77 ; H:2.86 ; N:5.71 ; O:6.53 ; S:26.12  
trouvée C:59.01 ; H:2.70 ; N:5.42 ; O:6.81 ; S:26;27

h) p-Chloro-phényl-2 méthyl-3 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 40h

Spectre de masse m/e : 289( $\text{M}^+$ , 20%) ; 287( $\text{M}^+$ , 60%) ; 252( $\text{M}^+$ -Cl, 50%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1630 ( $\nu$  CO)

<u>Analyse calculée</u> pour $C_{15}H_{10}NOSCl$	C:62.72 ; H:3.48 ; N:4.88 ; O:5.57 ; S:11.15 ; Cl:12.19
trouvée	C:62.38 ; H:3.69 ; N:4.67 ; O:5.70 ; S:11.12 ; Cl:12.04

i) Furyl-2 méthyl-3 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 40i

Spectre de masse m/e : 243(M<sup>+</sup>, 100%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1630 (ν CO)

<u>Analyse calculée</u> pour $C_{13}H_9NO_2S$	C:64.20 ; H:3.70 ; N:5.76 ; O:13.17 ; S:13.17
trouvée	C:64.18 ; H:3.58 ; N:5.69 ; O:13.22 ; S:13.21

j) Méthyl-2 méthyl-3 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 40j

Spectre de masse m/e : 191(M<sup>+</sup>, 100%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1630 (ν CO)

<u>Analyse calculée</u> pour $C_{10}H_9NOS$	C:62.83 ; H:4.71 ; N:7.33 ; O:8.38 ; S:16.75
trouvée	C:62.53 ; H:4.91 ; N:7.36 ; O:8.50 ; S:16.35

5°/ Cyclisation à partir de la cétone 39c

On introduit, dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup>, 400 mg d'hydrure de sodium puis on ajoute lentement 0.012 mole de cétone dans 5 ml de N-méthylpyrrolidinone. On laisse agiter pendant environ 15 mn.

Une solution de thioester (0.012 mole) dans 5 cm<sup>3</sup> de NMP est ensuite ajoutée en une fois et on porte la température à 140°C pendant 2h. Le mélange réactionnel est versé dans environ 300 cm<sup>3</sup> d'eau. On extrait avec 3x20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et on sèche sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange hexane-acétate d'éthyle 1:1. Les points de fusion et les rendements concernant ces produits sont répertoriés dans le tableau IV page 71.

6°/ Caractéristiques physiques des composés 41a,b

a) Furyl-2 éthyl-3 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 41a

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 1.2(3H,t J=7.3Hz, CH<sub>3</sub>) ; 2.9(2H,q J=7.3Hz, CH<sub>2</sub>) ; 6.5(1H,dd J=3.5Hz, 1.8Hz, Fu.) ; 6.9(1H,d J=3.5Hz, Fu.) ; 7.2-7.6(2H,mr, Pyr. + Fu.) ; 8.6-8.8(2H,m,Pyr.)

Spectre de masse m/e : 257(M<sup>+</sup>, 100%) ; 256(M<sup>+</sup>-1, 50%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1630 (ν CO)

<u>Analyse calculée pour</u> C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S	C:65.37 ; H:4.28 ; N:5.45 ; O:12.45 ; S:12.45
trouvée	C:65.48 ; H:3.96 ; N:5.58 ; O:12.88 ; S:12.27

b) Phényl-2 éthyl-3 (4H) thiopyranno[2,3-b] pyridine one-4. 41b

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 1.0(3H,t J=7.3Hz, CH<sub>3</sub>) ; 2.5(2H,q J=7.3 Hz, CH<sub>2</sub>) ; 7.4(6H,mr,Pyr. + Ar.) ; 8.7-8.8(2H,m, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 267(M<sup>+</sup>, 50%) ; 266(M<sup>+</sup>-1, 70%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1630 (ν CO)

<u>Analyse calculée pour</u> C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NOS	C:71.91 ; H:4.87 ; N:5.24 ; O:5.99 ; S:11.98
trouvée	C:72.07 ; H:5.92 ; N:5.31 ; O:6.37 ; S:11.80

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) M. SAINSBURY, in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A.R. KATRITZKY et C.W. REES éd., Vol. 3, p 1007 (1984)
- 2) B. KOJIC-PRODIC, Z. RUZIC-TOROS et V. SUNJIC, *Helvetica Chimica Acta*, 67, 916 (1984)
- 3) G.W. GRIBBLE et M.G. SAULNIER, *Tetrahedron Letters*, 4137 (1980)
- 4) T. GUNGOR, F. MARSAIS et G. QUEGUINER, *J. of Organometallic Chem.*, 215, 139 (1981)

## PARTIE EXPERIMENTALE

### relative au CHAPITRE IV

--000O000--

## SYNTHESE DE PYRIDOTHIAZEPINES

### A/ SYNTHESE DE N-METHYL ARYL-2 (5H) PYRIDO [2,3-b] THIAZEPINE-1,5 ONES-4. 44 a-f

#### 1°/ Préparation de la N-méthyl N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide 43<sup>1</sup>

5g d' amino-3 chloro-2 pyridine sont dissous dans 4 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique et 4 cm<sup>3</sup> d'acide acétique concentré, puis le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure environ. On verse dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau et on extrait avec 3x30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les extraits sont séchés sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le composé 42 est recristallisé après décoloration sur charbon actif dans un mélange hexane-toluène (5.3g, Rdt 80%)

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 2.2(3H,s,CH<sub>3</sub>) ; 7.4(1H,dd J=7.5 Hz, 4.6 Hz, Pyr.) ; 7.8 (1H,s,NH) ; 8.2 (1H,dd J=7.5Hz, 1.8Hz, Pyr.) ; 8.7(1H,dd J=4.6Hz, 1.8 Hz, Pyr.)

Point de fusion : 91-92°C

5g de N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide 42 sont dissous dans environ 10cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et on ajoute alors 900mg d'hydrure de sodium par petite quantité. On agite vigoureusement le mélange pendant 20 mn puis on additionne à froid (0°C) de l'iodure de méthyle en excès (6g). Une fois l'addition terminée, on laisse agiter pendant environ 1 heure. Le DMF est évaporé sous vide et on verse

15 cm<sup>3</sup> d'eau dans le milieu réactionnel puis on extrait avec 3x20 cm<sup>3</sup> de chloroforme. On sèche sur sulfate de magnésium, on évapore sous pression réduite. Le composé **43** est recristallisé après décoloration sur charbon actif dans un mélange hexane-toluène (3.8g, Rdt 70%).

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 1.8 (3H,s,CH<sub>3</sub>) ; 3.2(3H,s,N-CH<sub>3</sub>) ; 7.3(1H,dd J=7.5Hz, 4.6Hz, Pyr.) ; 7.6(1H,dd J=7.5Hz, 1.8Hz, Pyr.) ; 8.4(1H, dd J=4.6Hz, 1.8Hz, Pyr.).

### 2°/ Cyclisation de la N-méthyl N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide. Obtention des pyridothiazépines 44a-f

#### ♦ Préparation du diisopropylamide de lithium (LDA)

Dans un ballon muni d'une agitation mécanique et contenant 20 cm<sup>3</sup> de THF anhydre, on ajoute sous atmosphère d'azote sec 0.01 mole de butyllithium (6.9 cm<sup>3</sup> d'une solution 1.6 M dans l'hexane) et 0.01 mole de diisopropylamine dans 10 cm<sup>3</sup> de THF. La température est maintenue à -78°C sous agitation pendant 1 heure.

#### ♦ Préparation du carbanion

On introduit alors 0.01 mole de N-méthyl N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide dans 10 cm<sup>3</sup> de THF. On laisse agiter pendant environ 20 mn toujours à -78°C.

#### ♦ Addition du thioester

Au bout de 20 mn, 0.01 mole de thioester dans 5 ml de THF est ajoutée. L'ensemble est maintenu à -78°C pendant 5 mn, puis on remonte progressivement la température jusqu'à la température d'ébullition du THF. Ensuite, celui-ci est chassé du réacteur en augmentant le courant d'azote puis est remplacé par 20 cm<sup>3</sup> de dioxanne.

On porte le mélange à ébullition du dioxanne puis on laisse l'agitation pendant 6 heures. On verse alors le mélange réactionnel dans environ 150 cm<sup>3</sup> d'eau glacée et le produit est collecté par filtration. Le brut est recristallisé après décoloration sur charbon animal dans un mélange toluène-hexane. Les points de fusion et les rendements correspondant à chaque produit sont répertoriés dans le tableau I page 82.

3°/ Caractéristiques physiques des pyridothiazépines 44a-f

Les spectres de RMN de ces différents produits sont détaillés dans le tableau I.

a) N-méthyl phényl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine-1,5 one-4 **44a**

Spectre de masse m/e : 268(M<sup>+</sup>, 100%) ; 240(M<sup>+</sup>-CO, 69%) ; 211(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NCO, 15%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS C:67.16 ; H:4.48 ; N:10.45 ; O:5.97 ; S:11.94

trouvée C:67.16 ; H:4.47 ; N:10.51 ; O:6.21 ; S:12.01

b) N-méthyl p-méthoxy-phényl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine-1,5 one-4 **44b**

Spectre de masse m/e : 298(M<sup>+</sup>, 50%) ; 270(M<sup>+</sup>-CO, 80%) ; 241(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NCO, 90%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S : C:64.43 ; H:4.70 ; N:9.40 ; O:10.74 ; S:10.74

trouvée C:64.35 ; H:4.71 ; N:9.25 ; O:11.06 ; S:11.02

c) N-méthyl p-chloro-phényl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine-1,5 one-4 **44c**

Spectre de masse m/e : 304(M<sup>+</sup>, 22%) ; 302(M<sup>+</sup>, 60%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>OSCl : C:59.54 ; H:3.64 ; N:9.26 ; O:5.29 ; S:10.58 ; Cl:11.74

trouvée C:59.23 ; H:3.69 ; N:9.04 ; O:5.73 ; S:10.58 ; Cl:11.82

d) N-méthyl p-tolyl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine-1,5 one-4 **44d**

Spectre de masse m/e : 282(M<sup>+</sup>, 80%) ; 254(M<sup>+</sup>-CO, 100%) ; 225(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NCO, 40%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS : C:68.08 ; H:4.96 ; N:9.93 ; O:5.67 ; S:11.35

trouvée C:67.63 ; H:5.02 ; N:9.70 ; O:5.88 ; S:11.38

---

44a	3.4(3H,s, NCH <sub>3</sub> ) ; 6.5(1H,s, CH) ; 7.2-7.9(7H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,dd J=4.4Hz, 1.8Hz, Pyr.)
44b	3.4(3H,s, NCH <sub>3</sub> ) ; 3.8(3H,s, OCH <sub>3</sub> ) ; 6.4(1H,s, CH) ; 6.8(2H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 7.2-7.8(4H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,dd J=4.4Hz, 1.7Hz, Pyr.)
44c	3.4(3H,s, NCH <sub>3</sub> ) ; 6.4(1H,s, CH) ; 7.2-7.8(6H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,dd J=4.4Hz, 1.7Hz, Pyr.)
44d	2.3(3H,s, CH <sub>3</sub> ) ; 3.4(3H,s, NCH <sub>3</sub> ) ; 6.4(1H,s, CH) ; 7.2-7.8(6H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,dd J=4.4Hz, 1.7Hz, Pyr.)
44e	3.4(3H,s, NCH <sub>3</sub> ) ; 5.3(1H,dd J=3.5Hz, 1.8Hz, Fur.) ; 6.6(1H,s, CH) ; 7.0(1H,d J=3.5Hz, Fur.) ; 7.1-7.7(3H,mr, Fur. + Pyr.) ; 8.3(1H,dd J=4.4Hz, 1.7Hz, Pyr.)
44f	3.4(3H,s, NCH <sub>3</sub> ) ; 6.5(1H,s, CH) ; 7.0(1H,dd J=5.2Hz, 3.8Hz, Th.) ; 7.2-7.7(4H,mr, Th. + Pyr.) ; 8.3(1H,dd J=4.4Hz, 1.7Hz, Pyr.)

---

**TABLEAU I : RMN de N-méthyl aryl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine-1,5 ones-4. 44a-f.**  
(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm,TMS)

e) N-méthyl furyl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine-1,5 one-4 **44e**

Spectre de masse m/e : 258(M<sup>+</sup>, 100%) ; 230(M<sup>+</sup>-CO, 84%) ; 201(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NCO, 60%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S : C:60.47 ; H:3.88 ; N:10.85 ; O:12.40 ; S:12.40  
trouvée C:60.23 ; H:3.94 ; N:10.60 ; O:12.73 ; S:12.59

f) N-méthyl thiényl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine-1,5 one-4 **44f**

Spectre de masse m/e : 274(M<sup>+</sup>, 85%) ; 246(M<sup>+</sup>-CO, 55%) ; 217(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NCO, 35%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> : C:56.93 ; H:3.65 ; N:10.22 ; O:5.84 ; S:23.36  
trouvée C:56.68 ; H:3.61 ; N:9.91 ; O:6.17 ; S:23.36

**B/ SYNTHÈSE DE LA N-(DIMETHYLAMINO-2 ÉTHYL) p-METHOXY-PHENYL-2 (5H) PYRIDO [2,3-b] THIAZEPINE-1,5 ONE-4. 49.**

1°/ Alkylation directe : obtention de 45 et 46

0.017 mole (3g) de N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide est dissoute dans environ 15 cm<sup>3</sup> de DMF et on ajoute par petites quantités 0.017 mole de NaH (1.06g). On laisse agiter pendant 10 min puis on introduit dans le mélange réactionnel 0.02 mole de chlorure de diméthylamino-2 éthyle ou de chlorure de diméthylamino-3 propyle sous forme de chlorhydrate. Puis on porte la température à 80°C pendant 1h30. On évapore le DMF sous pression réduite et on hydrolyse le milieu avec environ 30 cm<sup>3</sup> d'eau puis on extrait avec 3x30 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Les extraits sont séchés sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Le composé **45** est obtenu pur par recristallisation dans un mélange hexane-toluène. Le composé **46** doit être préalablement chromatographié sur silice en utilisant comme éluant un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle 1:1.

2°/ Caractéristiques physiques des composés 45 et 46.

a) Acétyl-1 méthyl-4 dihydro-2,3 pyrido [2,3-b] pyrazine **45**

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 2.2(3H,s, $\text{CH}_3$ ) ; 3.2(3H,s, $\text{NCH}_3$ ) ; 3.5(2H,m, $\text{CH}_2$ ) ; 3.9(2H,m, $\text{CH}_2$ ) ; 6.6(1H,dd  $J=7.5\text{Hz}$ , 4.6Hz, Pyr.) ; 7.4(1H,mr,Pyr.) ; 8.2(1H,dd  $J=4.6\text{Hz}$ , 1.8Hz, Pyr.)

Spectre de masse m/e : 191( $\text{M}^+$ , 100%) ; 148( $\text{M}^+-\text{CH}_3\text{CO}$ , 96%) ; 134( $\text{M}^+-\text{NCH}_3\text{CO}$ , 30%) ; 120( $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{CO}$ , 75%)

IR (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) : 1640 ( $\nu$  CO)

<u>Analyse calculée</u> pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$	C:62.83 ; H:6.81 ; N:22.00 ; O:8.38
trouvée	C:63.01 ; H:6.95 ; N:22.27 ; O:8.59

Point de fusion : 96-97°C

b) Acétyl-1 méthyl-5 trihydro-2,3,4 pyrido [2,3-b] diazépine-1,5 46

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 1.9(3H,s, $\text{CH}_3$ ) ; 2.1(2H,m, $\text{CH}_2$ ) ; 2.7-5(7H,mr, $\text{CH}_2+\text{NCH}_3$ ) ; 6.6-8.5(3H,m,Pyr.)

Spectre de masse m/e : 205( $\text{M}^+$ , 90%) ; 162( $\text{M}^+-\text{CH}_3\text{CO}$ , 80%) ; 148( $\text{M}^+-\text{NCH}_3\text{CO}$ , 20%) ; 134( $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{CO}$ , 100%)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1640 ( $\nu$  CO)

3°/ Cyclisation de la N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide. Obtention de 47 et 48<sup>2</sup>

◊ Préparation du diisopropylamidure de lithium

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés 44a-f.

◊ Préparation du dianion-1,3

On introduit alors 0.005 mole de N-(chloro-2 pyridinyl-3) acétamide dans 10  $\text{cm}^3$  de THF. On laisse agiter pendant environ 20 mn, toujours à -78°C.

◊ Addition du thioester

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés 44a-f en utilisant 0.005 mole de thioester (Rdt 49%).

4°/ Caractéristiques physiques des pyridothiazépines 47 et 48

a) Phényl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine-1,5 one-4 47

RMN (DMSO,  $\delta$  ppm, TMS) : 6.6(1H,s,CH) ; 7.0-8.1(7H,mr,Pyrid. + Ar.) ; 8.3(1H,dd J=4.2Hz, 2.0Hz, Pyrid.) ; 10.5 (1H,s,NH)

Spectre de masse m/e : 254(M<sup>+</sup>, 96%) ; 226(M<sup>+</sup>-CO, 70%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 ( $\nu$  CO) ; 3100 ( $\nu$  NH)

<u>Analyse</u> calculée pour C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS	C:66.14 ; H:3.94 ; N:11.02 ; O:6.30 ; S:12.60
trouvée	C:66.27 ; H:3.82 ; N:11.35 ; O:6.52 ; S:13.01

Point de fusion : 226-228°C

b) p-Méthoxy-phényl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine-1,5 one-4 48

RMN (DMSO,  $\delta$  ppm, TMS) : 3.8(3H,s,OCH<sub>3</sub>) ; 6.6(1H,s,CH) ; 7.1(1H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 7.4-8.1(3H,mr,Pyrid. + Ar) ; 8.3(1H,dd J=4.2Hz, 2.0Hz, Pyrid.) ; 10.5(1H,s,NH)

Spectre de masse m/e : 284(M<sup>+</sup>, 100%) ; 256(M<sup>+</sup>-CO, 60%)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 ( $\nu$  CO) ; 3100 ( $\nu$  NH)

<u>Analyse</u> calculée pour C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	C:63.38 ; H:4.22 ; N:9.86 ; O:11.27 ; S:11.27
trouvée	C:63.01 ; H:4.57 ; N:9.93 ; O:11.62 ; S:11.35

Point de fusion : 238-240°C

5°/ Alkylation du composé 48<sup>3</sup>

Synthèse de la N-(diméthylamino-2 éthyl) p-méthoxy-phényl-2 (5H) pyrido [2,3-b] thiazépine-1,5 one-4. 49.

Dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup> muni d'un réfrigérant, on introduit une solution du composé 48 (0.0035 mole, 1g) dans 35 cm<sup>3</sup> de DMF et 0.0035 mole (0.5g) de chlorure de diméthylamino-2 éthyle sous forme de chlorhydrate. L'ensemble est parcouru d'un léger courant d'argon sec. Puis on additionne au mélange 0.0088 mole (1g) de tert-butoxyde de potassium. On laisse agiter à température ambiante pendant 3 jours. Ensuite, on évapore le DMF sous pression réduite et on hydrolyse avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau. On extrait avec 3x30 cm<sup>3</sup> de chloroforme et les extraits sont séchés sur sulfate de magnésium.

Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est chromatographié sur alumine avec, comme éluant, un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle 1:1 (0.76g, Rdt 72%).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 2.2(6H,s,NCH<sub>3</sub>) ; 2.5(2H,m,CH<sub>2</sub>) ; 3.8(3H,s, OCH<sub>3</sub>) ; 4.0(2H,m, CH<sub>2</sub>) ; 6.4(1H,s, CH) ; 6.8(2H,d J=9.0Hz, Ar.) ; 7.3(1H,m, Pyr.) ; 7.6-7.9(3H,mr, Pyr. + Ar.) ; 8.3(1H,dd J=4.4Hz, 1.7Hz, Pyr.).

Spectre de masse m/e : 355(M<sup>+</sup>, 80%)

Spectre de masse m/e : 747([(AB)A]<sup>+</sup>, 20%) ; 711([A<sub>2</sub>-H]<sup>+</sup>, 15%) ; 356(A<sup>+</sup>, 100%).

(chlorhydrate)            A : cation - B : anion.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1665 ( $\nu$  CO)

<u>Analyse</u> calculée pour C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	C:64.23 ; H:5.92 ; N:11.83 ; O:9.01 ; S:9.01
trouvé	C:64.55 ; H:5.93 ; N:12.01 ; O:9.27 ; S:8.87

Point de fusion : 99-101°C

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) A.I. VOGEL, in "Practical Organic Chemistry", Longmans, Green and Ltd, 577 (1956)
- 2) I.T. BARNISH et C.R. HAUSER, *J. Org. Chem.*, 33, 2116 (1968)
- 3) A. MARFAT et M.P. CARTA, *Synthesis*, 5, 515 (1987)