

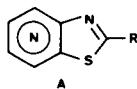
Axel Couture\*, Pierre Grandclaude, et Eric Huguerre

Laboratoire de Chimie Organique Physique, U.A. C.N.R.S. No. 351, Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres-Artois, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France  
Reçu le 25 Septembre 1986

Il est démontré que la condensation de thioesters aromatiques et aliphatiques avec l'anion d'orthoamino-chloropyridines diversement préparé constitue la meilleure stratégie d'accès vers des systèmes polyhétérocycliques condensés tels que les thiazolopyridines. La formation éventuelle de thioamides intermédiaires peut être complétée par une conversion chimique ou photochimique en produits de condensation désirés.

*J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1765 (1987).

Les thiazolopyridines constituent une classe de composés polyhétérocycliques condensés dont les activités pharmacologiques sont multiples et variées. On reconnaît en effet à ces produits de formule générale **A** des activités analgésiques antipyrétiques et antiinflammatoires [1] (R = alkyl, aryl) antituberculeuses [2] (R = styryl, *p*-diméthylamino styryl), antiparasitaires [3] (R = amino, alkyl amino).



Paradoxalement, il n'existe que peu de stratégies de synthèse connues pour accéder à ce type de composés. Les méthodes décrites recommandent généralement le traitement d'hydroxypyridinylénamides [1] par un agent de sulfuration tel que le pentasulfure de phosphore ou la condensation d'aminomercaptopyridines avec divers anhydrides [1]. Ces méthodes sont cependant peu efficaces et les composés de départ difficilement accessibles.

Nous avons, dans un premier temps, montré que les aryl-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridines peuvent être avantageusement préparées par traitement de chloropyridinylénamides aromatiques, facilement accessibles, par un autre agent de sulfuration, le dimère de la *p*-méthoxyphénylthiophosphine communément appelé réactif de Lawesson [4]. Plus récemment, nous avons breveté [5] un nouveau procédé de synthèse originale et efficace préconisant l'utilisation de thioesters aromatiques et aliphatiques dans la synthèse de thiazoles condensés. Le travail décrit dans cet article montre que ce procédé peut être utilisé pour accéder avec d'excellents rendements à tous les termes de la série des thiazolopyridines. La méthode recommande la condensation de ces thioesters avec l'anion formé facilement à partir d'orthoaminochloropyridines. Des différences de réactivité des anions des amines de départ ont pu être mises en évidence; elles tiennent essentiellement à la position de l'atome de chlore sur le cycle pyridinique.

Les divers thioesters ont été obtenus de façon classique par traitement au sulfure d'hydrogène, des imidates pré-

parés selon la méthode de Pinner à partir des nitriles appropriés [6].

Synthèse d'aryl-2 et alkyl-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridines (**3**).

Les amino-3 chloro-2 et dichloro-2,5 pyridines **2** (X = H ou Cl) sont des produits commerciaux. La condensation des thioesters **1a-d** avec le dérivé magnésien mixte, lithien ou sodé de ces amines conduit exclusivement et efficacement aux aryl-2 et alkyl-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridines **3a-d** (Schéma 1). Les rendements et les caractéristiques physiques de ces composés sont indiqués dans le Tableau I.

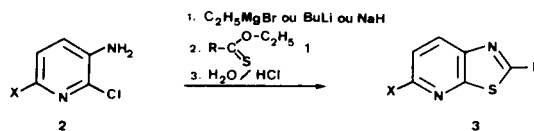


Schéma 1

Tableau I

Caractéristiques physiques des thiazolopyridines **3**

Produit No.	X R	Rdt %	F°	Spéctre de masse m/e %
<b>3a</b>	H phényl	72	121-122	212 (M <sup>+</sup> , 100)
<b>3b</b>	H <i>p</i> -tolyl	73	117-118	226 (M <sup>+</sup> , 100)
<b>3c</b>	Cl méthyl	70	137-138	186 (M <sup>+</sup> , 40), 184 (M <sup>+</sup> , 100)
<b>3d</b>	H styryl	76	105-106	238 (M <sup>+</sup> , 40), 237 (M <sup>+</sup> -H, 100)

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

L' amino-3 chloro-4 pyridine (**4**) est préparée par nitration préalable de l'hydroxy-4 pyridine **7**. Le traitement de la nitro-3 hydroxy-4 pyridine 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 **4**.

La réactivité de l'anion de l' amino-3 chloro-4 pyridine (**4**) sur les thioesters **1a-f** est identique à celle des amines **2** (X = H ou Cl) décrite précédemment puisque les produits

de condensation **5a-f** sont obtenus exclusivement et avec de bons rendements (Schéma 2, Tableau II).

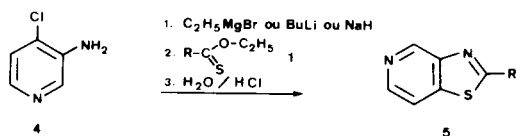


Schéma 2

Tableau II

Caractéristiques physiques des thiazolopyridines **5**

Produit No.	R	Rdt %	F°	Spctre de masse m/e %
<b>5a</b>	phényl	70	147-148	212 ( $M^+$ , 100)
<b>5b</b>	<i>p</i> -tolyl	73	123-124	226 ( $M^+$ , 100)
<b>5c</b>	méthyl	71	89-90	150 ( $M^+$ , 100)
			(litt [8] 86-89)	
<b>5d</b>	styryl	77	140-141	238 ( $M^+$ , 40), 237 ( $M^+$ -1, 100)
<b>5e</b>	furyl-2	68	126-127	202 ( $M^+$ , 100)
<b>5f</b>	thiényl-2	67	145-146	218 ( $M^+$ , 100)

Synthèse d'aryl-2 thiazolo[4,5-*b*]pyridines **8**.

L'aryloxy-2 dichloro-3,5 pyridine (**6**) est un produit commercial. La réactivité des thioesters **1a,e,f** vis-à-vis de l'anion de cette amine dichlorée en 3 et 5 dépend fortement des conditions de la réaction. Dans un solvant à faible point d'ébullition, le tétrahydrofurane, la condensation fournit exclusivement les thioamides **7a,e,f** (Schéma 3, Tableau III).

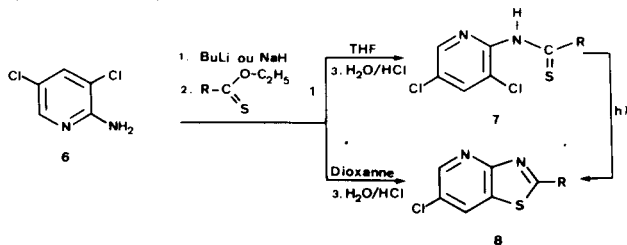


Schéma 3

Tableau III

Caractéristiques physiques des thioamides **7** et des thiazolopyridines **8**

Produit No.	R	Rdt %	F°	Spctre de mass m/e %	Conversion <b>7</b> → <b>8</b> Rdt %
<b>7a</b>	phényl	71	135-136	284 ( $M^+$ , 9), 282 ( $M^+$ , 13), 247 ( $M^+$ -Cl, 100)	82
<b>7e</b>	furyl-2	69	128-129	274 ( $M^+$ , 16), 272 ( $M^+$ , 26), 237 ( $M^+$ -Cl, 100)	79
<b>7f</b>	thiényl	66	139-140	290 ( $M^+$ , 9), 288 ( $M^+$ , 15), 253 ( $M^+$ -Cl, 100)	78
<b>8a</b>	phényl	66	231-232	248 ( $M^+$ , 42), 246 ( $M^+$ , 100)	—
<b>8e</b>	furyl-2	68	199-200	238 ( $M^+$ , 41), 236 ( $M^+$ , 100)	—
<b>8f</b>	thiényl-2	62	235-236	254 ( $M^+$ , 41), 252 ( $M^+$ , 100)	—

L'obtention directe des systèmes polycycliques condensés **8a,e,f** nécessite un chauffage dans un solvant comme le dioxane et des concentrations plus élevées en réactifs (voir Partie Expérimentale) (Schéma 3).

Les résultats correspondants à ces divers systèmes sont rassemblés dans le Tableau III.

Différentes méthodes pouvaient être envisagées pour réaliser la conversion thioamide 7-thiazolopyridine **8**. Dans cette série c'est une conversion photochimique qui a été réalisée.

L'irradiation dans un mélange toluène-hexane des thioamides **7a,e,f** fournit avec d'excellents rendements les thiazolo[4,5-*c*]pyridines **8a,e,f** (Tableau III). Ces photoconversions s'apparentent aux synthèses photoinduites de benzothiazoles et de benzothiazines à partir de chlorophénylthioamides [9] et d'iodobenzoylthioamides [19] respectivement.

Synthèse des thiazolo[5,4-*c*]pyridines **11**.

La chloro-3 amino-4 pyridine (**9**) a été préparée à partir de la chloro-3 pyridine. La préparation nécessite le passage préalable par la forme nitroxyde obtenue par contact direct à 65° entre la chloro-3 pyridine et l'eau oxygénée dans l'acide acétique [10]. La nitration de la chloro-3 pyridine *N*-oxyde fournit la chloro-3 nitro-4 pyridine *N*-oxyde [11] dont la réduction par le sulfate ferreux [12] conduit à la chloro-3 amino-4 pyridine (**9**).

Le traitement du dérivé lithié de **9** par les différents thioesters **1a,c,e** dans le dioxane conduit essentiellement aux thioamides **10a,c,e** accompagnés d'une faible quantité des produits de condensation **11a,c,e** (Schéma 4, Tableau IV).

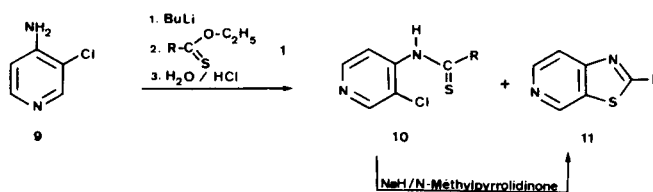


Schéma 4

Tableau IV  
Caractéristiques physiques des thioamides **10** et des thiazolopyridines **11**

Produit No.	R	Rdt %	F°	Spectre de masse m/e %	Conversion <b>10</b> → <b>11</b> Rdt %
<b>10a</b>	phényl	70	116-117	248 (M <sup>+</sup> , 3), 213 (M <sup>+</sup> -Cl, 100)	57
<b>10c</b>	méthyl	72	117-118	186 (M <sup>+</sup> , 6), 151 (M <sup>+</sup> -Cl, 100)	54
<b>10e</b>	furyl-2	68	115-116	238 (M <sup>+</sup> , 3), 203 (M <sup>+</sup> -Cl, 100)	52
<b>11a</b>	phényl	15	133-134	212 (M <sup>+</sup> , 100)	—
<b>11c</b>	méthyl	8	94-95 (litt. [14]:94-95)	150 (M <sup>+</sup> , 100)	—
<b>11e</b>	furyl-2	10	120-121	202 (M <sup>+</sup> , 100)	—

Tableau V

Produit	Formule	Analyse											
		Calculé %				Trouvé %							
		C	H	N	O	S	Cl	C	H	N	O	S	Cl
<b>3a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S	67,92	3,77	13,21	—	15,09	—	67,92	3,92	13,00	—	15,04	—
<b>3b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S	69,03	4,42	12,39	—	14,16	—	69,22	4,45	12,21	—	13,87	—
<b>3c</b>	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>2</sub> S	45,53	2,71	15,18	—	17,34	19,24	45,61	2,58	14,86	—	17,43	19,37
<b>3d</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S	70,59	4,20	11,76	—	13,44	—	70,35	4,30	11,57	—	13,49	—
<b>5a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S	67,92	3,77	13,21	—	15,09	—	67,83	3,69	13,19	—	15,35	—
<b>5b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S	69,03	4,42	12,39	—	14,16	—	68,95	4,51	11,99	—	14,16	—
<b>5c</b>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S	56,00	4,00	18,67	—	21,33	—	55,74	4,23	18,92	—	21,19	—
<b>5e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> OS	59,41	2,97	13,86	7,92	15,84	—	59,66	2,82	13,76	8,19	15,76	—
<b>5f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	55,04	2,75	12,84	—	29,36	—	54,79	2,73	12,73	—	29,10	—
<b>7a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	50,88	2,83	9,89	—	11,31	25,09	50,89	2,93	9,67	—	11,58	25,33
<b>7e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OS	43,96	2,20	10,26	5,86	11,72	26,01	43,94	2,16	10,18	6,25	11,49	25,67
<b>7f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	41,52	2,08	9,69	—	22,15	24,57	41,36	1,92	9,64	—	21,92	24,66
<b>8a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> S	58,42	2,84	11,36	—	12,98	14,40	58,46	3,02	11,93	—	13,17	14,44
<b>8e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>2</sub> OS	50,74	2,11	11,84	6,76	13,53	15,01	50,72	2,03	11,87	7,03	13,29	14,89
<b>8f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	47,52	1,98	11,09	—	25,35	14,06	47,65	1,92	10,77	—	25,58	14,22
<b>10a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> S	57,94	3,62	11,27	—	12,88	14,29	58,05	3,56	11,14	—	12,47	14,48
<b>10c</b>	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> S	45,04	3,75	15,01	—	17,16	19,03	44,70	3,72	14,98	—	16,79	18,82
<b>10e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> OS	50,31	2,94	11,74	6,71	13,42	14,88	50,58	2,88	11,77	7,21	13,17	15,02
<b>11a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S	67,92	3,77	13,21	—	15,09	—	68,16	3,74	13,28	—	15,33	—
<b>11c</b>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S	56,00	4,00	18,67	—	21,33	—	55,94	4,27	18,43	—	21,56	—
<b>11e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> OS	59,41	2,97	13,86	7,92	15,84	—	59,73	2,72	13,63	7,80	15,45	—
<b>12</b>	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	47,86	1,99	11,96	9,12	9,12	19,94	47,54	1,88	12,32	9,01	8,88	19,47

La conversion **10** → **11** peut être réalisée de façon efficace (Tableau IV) par traitement des thioamides **10** avec l'hydrure de sodium dans la *N*-méthylpyrrolidinone. Cette méthode a été préconisée par Spitulnik pour accéder, à partir de thioacétanilides diversement substituées, à plusieurs méthyl-2 benzothiazoles [13].

Cas particulier des styryl-2 thiazolo[4,5-*c*] et [5,4-*b*]pyridines.

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

Les chloro-2 et chloro-4 amino-3 pyridines, **2** et **4** respectivement, ont été utilisées comme amines de départ. Le thiocinnamate d'éthyle (**1d**) ne peut être préparé par traitement par le sulfure d'hydrogène de l'imidate obtenu

à partir du cinnamitrile, ces réactions conduisant généralement aux bis-adduits [15]. La meilleure méthode consiste à traiter le cinnamate d'éthyle par un réactif de sulfuration tel que le réactif de Lawesson.

La condensation du thiocinnamate d'éthyle (**1d**) avec le dérivé lithien des amines **2** et **4** donne naissance aux styryl-2 thiazolo[5,4-*b*] et [4,5-*c*]pyridines **3d** et **5d** avec des rendements supérieurs à 75% (Schémas 1 et 2). La seule restriction concernant la synthèse de ces composés tient à la préparation du thioester **10** qui ne peut être obtenu efficacement à l'échelle préparative. De tels composés peuvent être synthétisés de façon plus avantageuse selon un procédé préconisé par Horwitz dans la synthèse de stilbazoles [16] et illustré par le schéma 5.

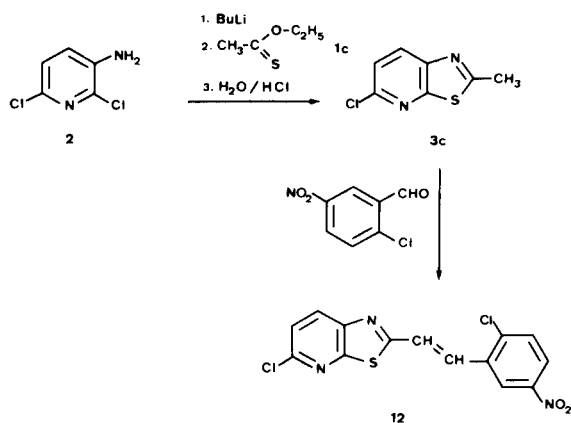


Schéma 5

Le composé **12** constitue l'homologue "aza" de systèmes précurseurs d'analogues structuraux d'alkaloïdes dérivant de la benzo[*c*]phénanthridine [17].

Ces différentes réactions démontrent donc que la condensation thioesters-anion d'aminochloropyridines constitue incontestablement la méthode la plus simple, efficace et la plus générale pour accéder à tous les termes de la famille des thiazolopyridines. Elles tirent en fait avantage de la grande nucléophilie des anions sulfurés transitoires, de la facilité de déplacement des chlores en 4, 2 et 3 sur un noyau pyridinique dans les réactions de substitution nucléophile, propriété bien connue et bien exploitée par les chimistes organiciens [18].

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de masse ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Riber 10-10 du Centre Commun de Mesures Physiques de l'Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres-Artois. Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope Reicher-Thermopan et ne sont pas corrigés. Le Centre de Microanalyse du C.N.R.S. a réalisé les analyses élémentaires des nouveaux composés (Tableau V). Avant utilisation, les solvants de synthèse ont été séchés sur hydrure d'aluminium et de lithium et purifiés par distillation. Pour la chromatographie

préparative sur colonne, l'alumine neutre (Merck Aluminiumoxyd 90; 70-230 mesh) a été utilisée.

#### Synthèse des aminochloropyridines.

Les aminochloro et dichloropyridines **2** (X = H et Cl) et **6** sont des produits commerciaux (Aldrich).

L'aminato-4 chloro-3 pyridine (**4**) a été préparée selon la méthode préconisée par Altland et Coll. [7]. Elle a été recristallisée dans un mélange toluène-hexane 1:1, F = 59-60°.

L'aminato-4 chloro-3 pyridine (**9**) a été synthétisée à partir de la chloro-3 pyridine commerciale. Le passage à la forme nitroxyde a été réalisé selon un processus décrit par Den Hertog et Coll. pour la bromo-2 pyridine correspondante [10]. La nitration [11] et la réduction par le mélange sulfate ferreux-ammoniacal [12] ont été effectuées selon les méthodes préconisées par Talik et Coll.

#### Synthèse des thioesters **1a-f**.

Les thioesters **1a,b,c,e,f** ont été préparés par traitement par le sulfure d'hydrogène dans la pyridine des imidates obtenus selon la méthode de Pinner à partir des nitriles appropriés [6].

Le thiocinnamate d'éthyle (**1d**) a été préparé de la façon suivante: le cinnamate d'éthyle (1 g, 0,0057 mole) est mis à reflux dans le xylène (10 ml) en présence du réactif de Lawesson (2,3 g, 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 purifié par distillation au four tubulaire Kugelrohr GCR.

*Anal.* calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>OS: C, 68,73; H, 6,29; O, 8,32; S, 16,65. Trouvé: C, 68,84; H, 6,32; O, 8,31; S, 16,46.

#### Synthèse des aryl et alkyl-2 thiazolo[5,4-*b*] et [4,5-*c*]pyridines **3a-d** et **5a-f** respectivement.

Méthode utilisant un organomagnésien: on prépare une solution de bromure d'éthylmagnésium à partir de 0,025 mole (0,68 g) de magnésium et 0,025 mole (2,75 g) de bromure d'éthyle dans 9 ml de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute alors, goutte à goutte, sous agitation, 0,025 mole des aminochloro- et dichloropyridines **2** (X = H, Cl) et **4** dans 5 ml de tétrahydrofurane. Au mélange obtenu, encore bouillant, on ajoute en une fois le thioester **1** (0,013 mole) mis en solution dans 5 ml de tétrahydrofurane. 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 pH 2 pour les thiazolopyridines **3a-d** et pH 7 pour les thiazolopyridines **5a-f** 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.

Méthode utilisant un organolithien: une solution commerciale de butyllithium (1.6M) dans l'hexane (16 ml) est ajoutée, sous courant d'azote sec, à une solution de 0,025 mole des aminochloropyridines **2** et **4** dans 10 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est mis à reflux pendant 15 mn sous agitation et l'addition des thioesters **1** (0,013 mole) en solution dans le tétrahydrofurane est réalisée en une fois. Le mode opératoire devient alors identique à celui décrit précédemment.

Méthode utilisant l'hydrure de sodium: une suspension d'hydrure de sodium (0,025 mole) dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre est préparée à partir d'une suspension commerciale d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile préalablement lavée au tétrahydrofurane anhydre. L'addition de 0,025 mole d'amine dans 10 ml de tétrahydrofurane est effectuée sous agitation et sous courant d'azote sec et le mélange réactionnel est mis à reflux pendant 35 mn. L'addition des thioesters **1** et le traitement des bruts réactionnels sont identiques à ceux décrits précédemment.

#### Synthèse des dichloropyridinyl thiocarboxamides aromatiques **7a,e,f**.

La préparation des dérivés magnésien, lithié ou sodé de l'aminato-2 chloro-3,5 pyridine (**6**) dans le tétrahydrofurane a été réalisée selon un procédé identique à celui décrit précédemment.

Après addition des thioesters **1** 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. 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 (3 × 20 ml) 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 **7**. Les rendements du Tableau III ont été évalués après recristallisation.

#### Synthèse des aryl-2 chloro-7 thiazolo[4,5-*b*]pyridines **8a,e,f**.

Les dérivés magnésien mixte, lithié ou sodé de l' amino-2 dichloro-3,5 pyridine (**6**) ont été préparés dans le tétrahydrofurane comme décrit précédemment.

On ajoute alors une solution des thioesters **1** (0,013 mole) dans le dioxanne (15 ml) et on porte à ébullition. On augmente ensuite le courant d'azote de façon à chasser de 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 heures. 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 calculés après recristallisation sont indiqués dans le tableau III avec les caractéristiques physiques des thiazolopyridines **8a,e,f**.

#### Photoconversion **7a,e,f** → **8a,e,f**.

Les thioamides **7a,e,f** (0,002 mole) sont dissous dans le minimum de toluène (30 ml environ). On ajoute 250 ml 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. équipé de 8 lampes 2537 et 3000 Å. Le dégazage est maintenu durant tout le temps d'irradiation (12 heures). 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 **8a,e,f** peuvent être recristallisées dans l'éthanol.

#### Synthèse des pyridinylthiocarboxamides **10a,e,f** et des aryl et alkyl-2 thiazolo[5,4-*c*]pyridines **11a,e,f**.

La condensation dans le dioxanne des thioesters **1** avec l'anion de la chloro-3 amino-4 pyridine [9] a été réalisée selon le même mode opératoire que celui décrit pour la synthèse des composés **8**. Après addition d'eau, les thiazolopyridines **11a,e,f** sont séparées par filtration et recristallisées dans l'éthanol. Au filtrat sont ajoutés 30 ml d'acétate d'éthyle et la phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH 5. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant les thioamides **10a,e,f** sont obtenus purs par recristallisation du brut dans un mélange hexane-toluène.

#### Conversion **10a,e,f** → **11a,e,f**.

Un mélange des thioamides **10a,e,f** (0,0025 mole) et d'hydrure de sodium (0,094 g préalablement lavé au tétrahydrofurane anhydre) dans la méthyl-1 pyrrolidinone-2 (4,5 ml) est porté à 150° pendant 1h. Le brut réactionnel est additionné d'eau, le produit collecté par filtration et recristallisé dans l'éthanol. Les rendements indiqués dans le tableau IV ont été évalués après recristallisation.

#### Synthèse de la styryl-2 thiazolopyridine **12**.

Le composé **12** a été synthétisé à partir de la méthyl-2 chloro-7 thia-

zolo[5,4-*b*]pyridine (**1c**). Un mélange de ce produit (3 g, 0,0163 mole) et de chloro-2 nitro-5 benzaldéhyde (3 g, 0,0163 mole) dans 14 ml 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 3,1 g (55%) de (chloro-2 nitro-5 styryl)-2 chloro-7 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (**12**), F = 227-228°; spectre de masse: m/e (abondance relative) 351 (M<sup>+</sup>, 4), 316 (M<sup>+</sup>-Cl, 16), 270 (M<sup>+</sup>-ClNO<sub>2</sub>, 14), 91 (100).

#### Remerciements.

Les auteurs remercient G. Queguiner et F. Marsais de leurs conseils pour la synthèse des aminochloropyridines **4** et **9**. Ils remercient également le C.N.R.S. et la Région Nord-Pas-de-Calais pour l'attribution d'une B.D.I. (E.H.).

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] T. Y. 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).
- [2] S. Ozawa, *Kyoto Daigaku Kekkaku Kenkyusho Nempo*, **4**, 284 (1956); *Chem. Abstr.*, **51**, 5898 (1957).
- [3] B. G. Khadse, S. R. Lokhande, P. P. Chaudhari, M. B. Bhide et S. Ghooi, *Bull. Haffkine Inst.*, **8**, 21 (1980); *Chem. Abstr.*, **96**, 35153m (1982).
- [4] A. Couture et P. Grandclaoudon, *Heterocycles*, **22**, 1383 (1984).
- [5] A. Couture et P. Grandclaoudon, ANVAR, Brevet Français 85 06270 (1985).
- [6] P. Reynaud, R. C. Moreau et J. P. Samana, *Bull. Soc. Chim. France*, 3628 (1965).
- [7] H. W. Altland et G. A. Mollander, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 129 (1977).
- [8] T. Takahashi, K. Veda et T. Ichimoto, *Pharm. Bull.*, **2**, 196 (1954).
- [9] R. Paramasivan, R. Palaniappan et V. T. Ramakrishnan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 269 (1979).
- [10] H. J. Den Hertog, C. R. Kolder et W. P. Combé, *Rec. Trav. Chim.*, **70**, 591 (1951).
- [11] T. Talik et Z. Talik, *Rocz. Chem.*, **36**, 539 (1962).
- [12] T. Talik et Z. Talik, *ibid.*, **38**, 777 (1964).
- [13] M. J. Spitulnik, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 1073 (1977).
- [14] T. Takahashi et K. Ueda, *Pharm. Bull.*, **4**, 216 (1956); *Chem. Abstr.*, **51**, 2743d (1957).
- [15] R. Hoffmann et K. Hartke, *Chem. Ber.*, **113**, 919 (1980).
- [16] L. Horwitz, *J. Org. Chem.*, **21**, 1039 (1956).
- [17] O. Cox, H. Jakson, A. V. Vargas, A. Baez, J. I. Colon, B. C. Gonzalez et M. de Leon, *J. Med. Chem.*, **25**, 1378 (1982).
- [18] K. Schofield, "Heteroaromatic Nitrogen Compounds. Pyrroles and Pyridines", Butterworth & Co. Ltd., London, 1967, pp 200-251.
- [19] T. Nishiwaki, E. Kawamura, N. Abe, Y. Sasoaka et T. Kochi, *Heterocycles*, **16**, 1203 (1981).

#### English Summary.

It has been established that the direct condensation between aromatic and aliphatic thioesters and the variously generated anion of aminochloropyridines represents the best method for the synthesis of thiazolopyridines. The transient thioamides, sometimes isolated, can be easily converted chemically or photochemically into the desired fused heterocycles.