

C. Flouzat et G. Guillaumet*

Laboratoire de Chimie Bioorganique et Analytique, URA CNRS n° 499,
Université d'Orléans, B.P. 6759,
45067 Orléans Cedex 2, France

Reçu le avril 30 1990

La synthèse de diverses 2-aryloxazolo[4,5-*b*]- et [5,4-*b*]pyridines **2** et **4** est décrite, respectivement à partir du 2-amino-3-pyridinol et de la 2-chloro-3-aminopyridine. L'acylation par substitution radicalaire des composés ainsi formés est ensuite étudiée et permet d'accéder à différentes 5-acyl ou 7-acyl-2-aryloxazolo[4,5-*b*]- et [5,4-*b*]pyridines, avec des rendements satisfaisants.

J. Heterocyclic Chem., **28**, 899 (1991).

Les oxazolo[4,5-*b*]- et [5,4-*b*]pyridines **A** (Figure 1) substituées en position 2 par un motif aromatique sont connues pour leurs propriétés analgésiques et anti-inflammatoires [1]. De surcroît, tout en présentant la particularité de provoquer des irritations du tractus gastro-intestinal inférieures à celles rencontrées avec les anti-inflammatoires classiques tels que l'indométhacine et l'ibuprofène, les 6-acylbenzoxazolinones **B** (Figure 1), obtenues par acylation électrophile de la benzoxazolinone elle-même, constituent une famille de molécules particulièrement intéressantes au niveau thérapeutique [2]. En effet, les études pharmacologiques ont permis de montrer que ces dérivés possèdent des propriétés analgésiques de caractère non morphinique tout en manifestant une activité anti-inflammatoire relativement faible [2].

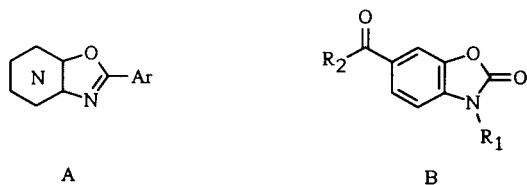


Figure 1

En conséquence, dans le cadre de nos travaux concernant la synthèse d'analgésiques dénués de toute composante anti-inflammatoire, nous avons choisi comme molécules cibles les oxazolo[4,5-*b*]- et [5,4-*b*]pyridines substituées sur le noyau hétéroaromatique par un motif acylé. Le présent article décrit les voies de synthèse mises en oeuvre pour accéder à de tels dérivés **5-11** (ou leurs précurseurs **12, 13**) porteurs d'un groupement acyle en position α et γ de l'azote pyridinique (figure 2 et 3).

Préparation des 2-aryloxazolo[4,5-*b*]- et [5,4-*b*]pyridines.

La préparation des oxazolo[4,5-*b*]- et [5,4-*b*]pyridines possédant un noyau aromatique en position 2 a déjà fait l'objet de nombreuses publications [1,3,4,5]. Toutefois, étant donné les rendements aléatoires et souvent faibles décrits dans la littérature, nous avons abandonné les réactifs habituellement mis en oeuvre et avons cherché à mettre au point une méthode de synthèse générale aussi bien des oxazolo[4,5-*b*]- que [5,4-*b*]pyridines substituées en position 2. Après divers travaux préliminaires, nous avons opté pour le polyphosphate de triméthylsilyle comme agent de cyclisation. En effet, ce réactif utilisé par Air-

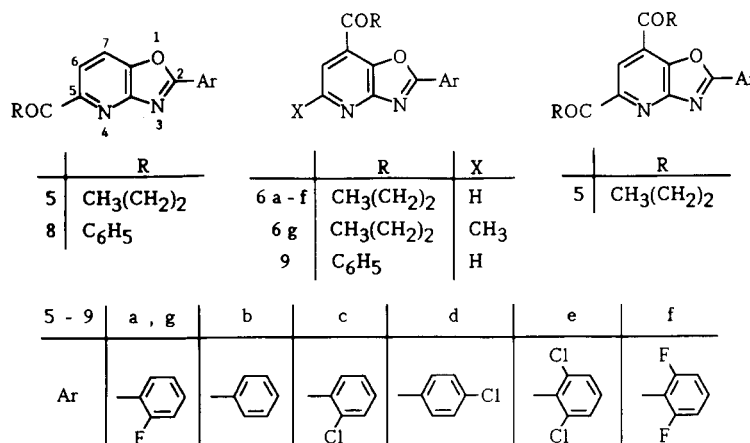


Figure 2

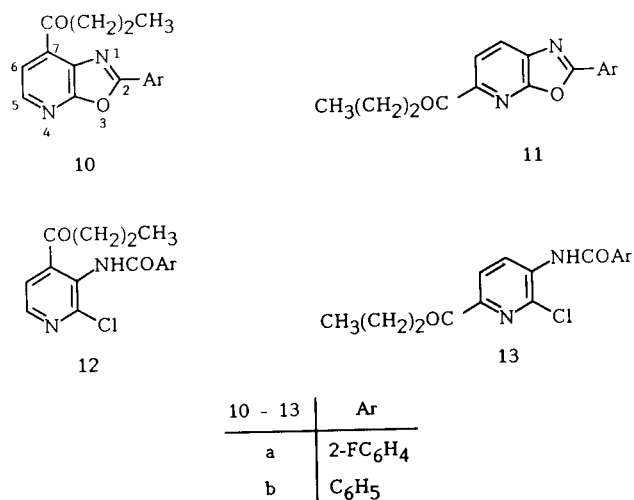
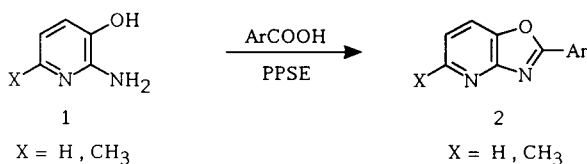


Figure 3

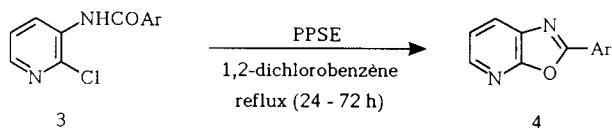
purua et Palomo pour l'obtention des benzoxazoles à partir d'orthoaminophénol et d'un acide carboxylique permet d'atteindre des rendements supérieurs à ceux enregistrés avec les agents de cyclisation classiques [6]. Ainsi, le traitement du 2-amino-3-pyridinol (**1**) par les acides carboxyliques choisis, en présence de PPSE, conduit aux composés **2**, avec des rendements sensiblement supérieurs à ceux enregistrés dans l'acide polyphosphorique (PPA) [1], sans nécessiter, contrairement aux cas précédents, de purifications longues et difficiles (schéma I).

Schéma I



Pour leur part, les oxazolo[5,4-*b*]pyridines **4** sont obtenues à partir des 3-(arylcabonylamino)-2-chloropyridines **3** correspondantes par action du PPSE au sein du 1,2-dichlorobenzène avec des rendements très supérieurs à ceux enregistrés avec les méthodes usuelles [7] (schéma II).

Schéma II

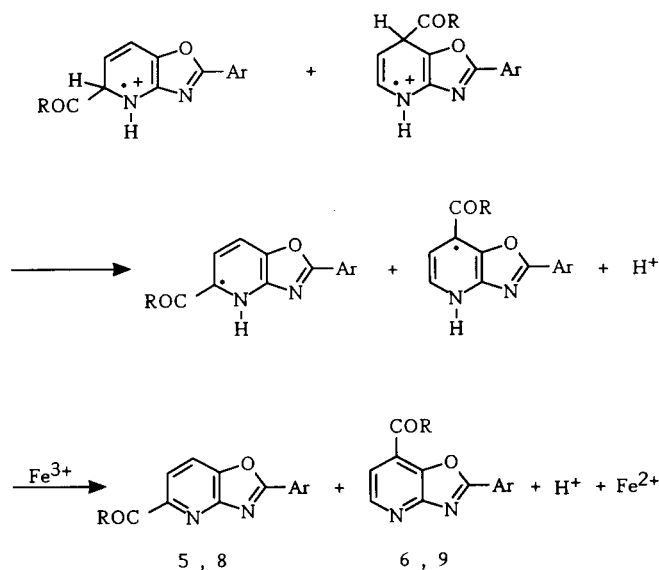
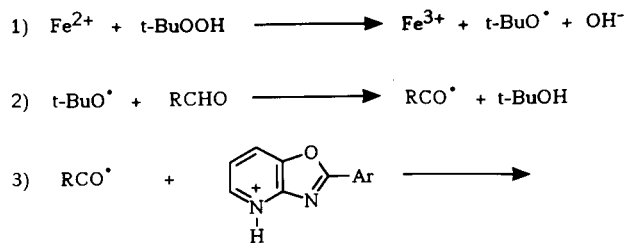


Acylation des 2-aryloxazolo[4,5-*b*] et [5,4-*b*]pyridines (tableau I, II et III).

L'acylation du motif pyridinique est réalisée par substitution homolytique du noyau aromatique protoné [8]. Le radical acyle est généré par oxydation de l'aldéhyde correspondant au moyen du couple hydroperoxyde de *tert*-butyle/sulfate ferreux selon le protocole décrit par Minisci et Coll. [9]. Dans cette étape, l'ion ferreux Fe²⁺ est transformé en ion ferrique Fe³⁺ (éq. 1) permettant après formation d'un radical intermédiaire (éq. 2), l'acylation de la pyridine protonée (éq. 3) (schéma III).

tyle/sulfate ferreux selon le protocole décrit par Minisci et Coll. [9]. Dans cette étape, l'ion ferreux Fe²⁺ est transformé en ion ferrique Fe³⁺ (éq. 1) permettant après formation d'un radical intermédiaire (éq. 2), l'acylation de la pyridine protonée (éq. 3) (schéma III).

Schéma III



Outre un excès d'aldéhyde [11], les conditions optimales nécessitent quatre équivalents d'hydroperoxyde de *tert*-butyle pour six équivalents de sulfate ferreux (essais 1 et 2, tableau I). Le rendement global tenant compte du produit de départ récupéré, oscille entre 77 et 90%. Toutefois, le taux de conversion est très dépendant de la nature de l'aldéhyde utilisé, puisque pouvant atteindre 80% avec le butanal, alors que dans les mêmes conditions il ne dépasse pas 50% avec le benzaldéhyde. D'autre part, les conditions d'acidité jouent un rôle capital sur les pourcentages de composés mono et diacylés engendrés (essais n° 2 à 8). Six équivalents d'acide sulfurique concentré permettent d'obtenir le minimum de produit diacylé avec des taux de conversion satisfaisants. La formation de tels dérivés n'est pas mise en évidence avec l'emploi de benzaldéhyde. Le rapport entre les dérivés acylés en α et diacylés en α et γ a été déterminé par intégration en rmn du proton. Des échantillons analytiques purs des dérivés monoacylés ont été isolés après séparation par CLHP semi-préparative.

Tableau I
Acylation des 2-aryloxazolo[4,5-*b*]pyridines 2 en fonction de différents paramètres expérimentaux

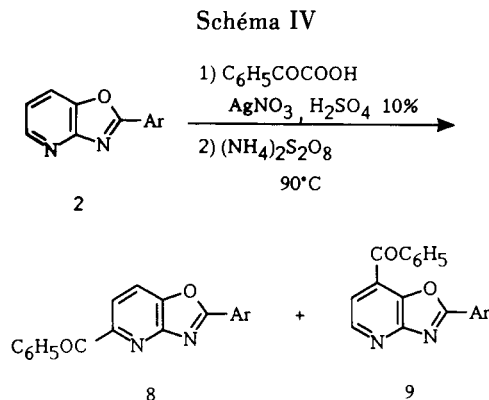
Essai	Méthode [a]	rapport molaire [b] source radicalaire	H ₂ SO ₄	composé	Rdt total [c] %	Pourcentage relatif de chaque isomère
1	A	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OOH(4)/ F ²⁺ (4)	6	5 a	39 (83)	35
				6 a		63
				7 a		2
2	A	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OOH(4)/ F ²⁺ (6)	6	5 a	66 (87)	37
				6 a		60
				7 a		3
3	A	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OOH(4)/ F ²⁺ (6)	12	5 a	80 (90)	5
				6 a		45
				7 a		50
4	A	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OOH(4)/ F ²⁺ (6)	6	5 b	62 (82)	30
				6 b		64
				7 b		6
5	A	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OOH(4)/ F ²⁺ (6)	12	5 b	76 (76)	18
				6 b		33
				7 b		49
6	A	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OOH(4)/ F ²⁺ (6)	6	8 a	34 (77)	24
				9 a		76
7	A	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OOH(4)/ F ²⁺ (6)	12	8 a	52 (83)	50
				9 a		50
8	A	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OOH(4)/ F ²⁺ (6)	18	8 a	42 (80)	50
				9 a		50
9	B	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (6)/ Ag ⁺ (0,6)	6	9 a	14 (54)	100
10	B	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (10)/ Ag ⁺ (0,1)	6	8 a	30 (50)	50
				9 a		50

[a] Méthode A: Oxydation de l'aldéhyde correspondant (6 équivalents, milieu acide acétique/acide sulfurique; 5/1). Méthode B: Décarboxylation oxydative de l'acide phénylglyoxylique (2 équivalents, acide sulfurique 10%). [b] Nombre d'équivalents par rapport au substrat 2. [c] Rendements entre parenthèses calculés en fonction du substrat récupéré.

Le dérivé **7a** a été isolé à l'état pur lors d'une réaction d'acylation sur le produit préalablement substitué en γ par un groupement butanoyle. Il est intéressant de noter qu'à partir du benzaldéhyde la formation du produit de disubstitution n'est pas mise en évidence. L'obtention des produits provenant d'une double substitution est logique dans la mesure où, contrairement à l'alkylation, l'acylation homolytique active le cycle pyridinique [12].

De ce fait, l'introduction d'un premier carbonyle augmente la déficience en électrons π du cycle, le rendant ainsi plus sensible à une seconde substitution. Nos résultats sont en accord avec les observations de Minisci et Coll. [10,12] en ce qui concerne la polyacylation. En effet, comme ces auteurs l'ont montré, il est possible de minimiser ce phénomène en modifiant différents paramètres de la réaction, et en particulier l'acidité du milieu (essais No. 2 et 3 ainsi que 4 et 5).

Pour l'obtention des composés benzoylés, il est également possible de faire appel à l'oxydation décarboxylative de l'acide phénylglyoxylique au moyen du peroxodisulfate d'ammonium et de quantités catalytiques de nitrate d'argent (schéma IV) [10,13]. Cependant, cette séquence présente un intérêt limité dans la mesure où les taux de conversion sont faibles (essais n° 9 et 10).



Nous avons étendu à l'acylation de différentes 2-aryloxazolo[4,5-*b*]pyridines (tableau II) les conditions optimales précédemment mises au point (substrat: 5 mmoles, aldéhyde: 30 mmoles, hydroperoxyde de *tert*-butyle: 20 mmoles, sulfate ferreux heptahydrate: 30 mmoles, acide sulfurique concentré: 1,5 ml). L'acide acétique, utilisé comme co-solvant, est ajouté à concurrence de 24 ml, jusqu'à homogénéisation du milieu. Dans plusieurs cas, les taux de conversion restent très satisfaisants (58 à 80%). Ils dépendent toutefois des différents substituants portés par le noyau aromatique ou pyridinique (tableau II). Ainsi, les

Tableau II
Acylation des 2-aryloxazolo[4,5-*b*]pyridines 2 selon la méthode A [a]

Composé	Rdt total [b] (%)	Pourcentage relatif de chaque isomère	F(°C) solvant	Formule brute (masse moléculaire)		Analyse Calc./Trouvé (%)		
						C	H	N
5a	66 (87) [c]	37 [e]	138-139 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O ₂ (283,4)	Calc.	67,60	4,61	9,85
					Trouvé	67,62	4,46	9,89
6a		60 [e]	118-119 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O ₂ (283,4)	Calc.	67,60	4,61	9,85
					Trouvé	67,67	4,55	9,88
8a	52 (83) [c]	50	149-150 (<i>i</i> -PrOH)	C ₁₉ H ₁₁ FN ₂ O ₂ (318,3)	Calc.	71,69	3,48	8,80
					Trouvé	71,58	3,41	8,83
9a		50	130-131 (<i>i</i> -PrOH)	C ₁₉ H ₁₁ FN ₂ O ₂ (318,3)	Calc.	71,69	3,48	8,80
					Trouvé	71,56	3,34	8,76
5b	62 (82) [c]	30 [e]	157-158 [f]	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ (266,3)	Calc.	72,17	5,30	10,52
					Trouvé	72,42	5,17	10,61
6b		64 [e]	147-148 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ (266,3)	Calc.	72,17	5,30	10,52
					Trouvé	71,90	4,97	10,36
5c	70 (86) [c]	22 [e]	153-154 [f]	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (300,7)	Calc.	60,90	4,36	9,31
					Trouvé	61,08	4,12	9,14
6c		74 [e]	108-109 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (300,7)	Calc.	60,90	4,36	9,31
					Trouvé	61,19	3,92	9,07
8c	58 (86) [d]	40	149-150 (<i>i</i> -PrOH)	C ₁₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ (334,8)	Calc.	68,17	3,31	8,37
					Trouvé	68,36	3,31	8,28
9c		60	129-130 (<i>i</i> -PrOH)	C ₁₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ (334,8)	Calc.	68,17	3,31	8,37
					Trouvé	68,48	3,17	8,41
5d	67 (83) [c]	32 [e]	118-119 [f]	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (300,75)	Calc.	63,90	4,36	9,31
					Trouvé	63,72	3,97	9,16
6d		58 [e]	139-140 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (300,75)	Calc.	63,90	4,36	9,31
					Trouvé	63,74	4,15	9,12
5e	42 (75) [d]	10 [e]	huile [f]	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ (335,2)	Calc.	57,33	3,61	8,36
					Trouvé	57,04	3,56	8,22
6e		87 [e]	150-151 (toluène/ hexane)	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ (335,2)	Calc.	57,33	3,61	8,36
					Trouvé	57,07	3,49	8,28
6f	80 (85) [d]	40	128-129 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₂ (302,3)	Calc.	63,58	4,00	9,27
					Trouvé	63,27	3,88	9,20
7f		60	145-146 (EtOH)	C ₂₀ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₃ (372,4)	Calc.	64,51	4,87	7,52
					Trouvé	64,27	4,72	7,34
6g	24 (90) [d]	100	128-129 (<i>i</i> -PrOH)	C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O ₂ (298,3)	Calc.	68,45	5,07	9,39
					Trouvé	68,17	4,99	9,40

[a] Méthode A: substrat. 5 mmoles; aldéhyde: 30 mmoles; *t*-C₄H₉OOH: 20 mmoles; FeSO₄·7H₂O: 6 mmoles; H₂SO₄: 1,5 ml; CH₃COOH: 7,5 à 24 ml. [b] Rendements entre parenthèses calculés en fonction du substrat récupéré. [c] CH₃COOH: 7,5 ml. [d] CH₃COOH: 24 ml. [e] Le complément à 100% est constitué par le dérivé diacylé en position 5 et 7. [f] Echantillon analytique obtenu pur par CLHP.

Tableau III
Acylation des 2-aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines 4 et des 3-(arylcabonylamino)-2-chloropyridines 3 selon la Méthode A [a]

Composé	Rdt total [b] (%)	Pourcentage relatif de chaque isomère	F(°C) solvant	Formule brute (masse moléculaire)		Analyse Calc./Trouvé (%)		
						C	H	N
10a	30 (93)	100	102-103 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O ₂ (284,3)	Calc.	67,60	4,61	9,85
					Trouvé	67,79	4,59	9,84
10b	24 (84)	100	85-86 (cyclohexane)	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ (266,3)	Calc.	72,17	5,30	10,52
					Trouvé	71,95	5,19	10,40
12a	19 (80)	20	88-89 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₄ ClFN ₂ O ₂ (320,75)	Calc.	59,91	4,40	8,73
					Trouvé	59,71	4,28	8,70
13a		80	146-147 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₄ ClFN ₂ O ₂ (320,75)	Calc.	59,91	4,40	8,73
					Trouvé	59,79	4,27	8,69
12b	25 (90)	20	111-112 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ (302,8)	Calc.	63,47	4,99	9,25
					Trouvé	63,28	4,79	9,16
13b		80	140-141 (cyclohexane)	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ (302,80)	Calc.	63,47	4,99	9,25
					Trouvé	63,30	4,75	9,17

[a] Méthode A: substrat. 5 mmoles; butanal: 30 mmoles; *t*-C₄H₉OOH: 20 mmoles; FeSO₄·7H₂O: 30 mmoles; H₂SO₄: 1,5 ml; CH₃COOH: 24 ml. [b] rendements entre parenthèses calculés en fonction du produit de départ récupéré.

Tableau IV
Données spectrales des 2-aryloxazolo[4,5-*b*]pyridines 5-9

Composé	IR, cm ⁻¹ KBr C=O	MS m/e M ⁺	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)
5a	1680	284	1,12 (t, J = 7,5 3H, CH ₃), 1,87 (m, 2H, CH ₂), 3,25 (t, J = 7,5 2H, COCH ₂), 7,26-7,68 (m, 3H, protons aromatiques), 8,02 (d, J = 8,4, 1H, H6), 8,22 (d, J 8,4 1H, H7), 8,38 (m, 1H, proton aromatique)
6a	1680	284	1,10 (t, J = 7,4 3H, CH ₃), 1,89 (m, 2H, CH ₂), 3,46 (t, J = 7,4 2H, COCH ₂), 7,27-7,68 (m, 3H, protons aromatiques), 7,76 (d, 5,5 1H, H6), 8,4 (m, 1H, proton aromatique), 8,75 (d, J = 5,5 1H, H5)
7a	1690	354	1,01 et 1,11 (2t J = 7,5 6H, 2 x CH ₃), 1,75-1,91 (m, 4H, 2 x CH ₂), 3,22 et 3,34 (2t, J = 7,5 4H, 2 x COCH ₂), 7,24-7,64 (m, 3H, proton aromatiques), 8,39 (m, 1H, proton aromatique), 8,53 (s, 1H, H6)
8a	1645	318	7,26-7,68 (m, 6H, protons aromatiques), 8,09 (d, J = 8,6, 1H, H6), 8,19-8,27 (m, 3H, H7 + protons aromatiques), 8,36 (m, 1H, proton aromatique)
9a	1645	318	7,19-7,96 (m, 9H, H6 + protons aromatiques), 8,22 (m, 1H, proton aromatique), 8,79 (d, J = 3,9, 1H, H5)
5b	1680	266	1,12 (t, 7,5 3H, CH ₃), 1,87 (m, 2H, CH ₂), 3,25 (t, J = 7,5 2H, COCH ₂), 7,51-7,70 (m, 3H, protons aromatiques), 8,05 (d, J = 8,6, 1H, H6), 8,21 (d, J = 8,6 1H, H7), 8,35 (dd, J = 7, J = 1, 2H, protons aromatiques)
6b	1680	266	1,12 (t, 7,5 3H, CH ₃), 1,87 (m, 2H, CH ₂), 3,25 (t, J = 7,5 2H, COCH ₂), 7,55-7,65 (m, 3H, protons aromatiques), 7,72 (d, J = 5, 1H, H6), 8,25 (dd, J = 7, J = 1,2 2H, protons aromatiques), 8,60 (d, J = 5, 1H, H5)
5c	1680	300	1,12 (t, 7,5 3H, CH ₃), 1,87 (m, 2H, CH ₂), 3,25 (t, J = 7,5 2H, COCH ₂), 7,25-7,70 (m, 3H, protons aromatiques), 8,02 (d, J = 8,4, 1H, H6), 8,22 (d, J = 8,4 1H, H7), 8,38-8,46 (m, 1H, proton aromatique)
6c	1680	300	1,10 (t, J = 7,4 3H, CH ₃), 1,80 (m, 2H, CH ₂), 3,46 (t, J = 7,4 2H, COCH ₂), 7,25-7,71 (m, 3H, protons aromatiques), 7,75 (d, J = 5,4 1H, H6), 8,4 (m, 1H, proton aromatique), 8,75 (d, J = 5,4, 1H, H5)
8c	1645	334	7,20-7,71 (m, 6H, protons aromatiques), 8,1 (d, J = 8,6, 1H, H6), 8,19-8,30 (m, 3H, H7 + protons aromatiques), 8,4 (m, 1H, proton aromatique)
9c	1645	334	7,35-7,93 (m, 9H, H6 + protons aromatiques), 8,20 (m, 1H, proton aromatique), 8,79 (d, J = 4,9, 1H, H5)
5d	1680	300	1,12 (t, J = 7,4 3H, CH ₃), 1,87 (m, 2H, CH ₂), 3,25 (t, J = 7,4 2H, COCH ₂), 7,58 (d, J 8,7, 2H, protons aromatiques), 8,01 (d, J = 8,3 1H, H6), 8,20 (d, J = 8,3, 1H, H7), 8,31 (d, J = 8,7, 2H, protons aromatiques)
6d	1680	300	1,12 (t, J = 7,4 3H, CH ₃), 1,87 (m, 2H, CH ₂), 3,25 (t, J = 7,4 2H, COCH ₂), 7,58 (d, J 8,7, 2H, protons aromatiques), 7,73 (d, J = 5, 1H, H6), 8,29 (d, 8,7, 2H, protons aromatiques), 8,72 (d, J = 5, 1H, H5)
5e	1680	335	1,10 (t, J = 7,2 3H, CH ₃), 1,83(m, 2H, CH ₂), 3,29 (t, J = 7,2 2H, COCH ₂), 7,51 (m, 3H, protons aromatiques), 8,02 (d, J = 8,2 1H, H6), 8,25 (d, J = 8,2, 1H, H7)
6e	1690	335	1,06 (t, 7,5 3H, CH ₃), 1,96 (m, 2H, CH ₂), 3,20 (t, J = 7,5 2H, COCH ₂), 7,51 (m, 3H, protons aromatiques), 7,85 (d, J = 6, 1H, H6), 8,81 (d, J = 6, 1H, H5)
6f	1685	302	1,08 (t, 7,5 3H, CH ₃), 1,86 (m, 2H, CH ₂), 3,27 (t, J = 7,5 2H, COCH ₂), 7,17 (t, J = 8,7, 2H, protons aromatiques), 7,60 (m, 1H, proton aromatique), 7,81 (d, J = 5, 1H, H6), 8,80 (d, J = 5, 1H, H5)
7f	1685	372	1,05 et 1,10 (2t, J = 8,8 2 x CH ₂), 1,83 (m, 4H, 2 x CH ₂), 3,26 et 3,35 (2t, J = 8,8 4H, 2 x COCH ₂), 7,20 (t, J = 8,7, 2H, protons aromatiques), 7,65 (m, 1H, proton aromatique), 8,61 (s, 1H, H6)
6g	1680	298	1,07 (t, J = 7,5 3H, CH ₃), 1,85 (m, 2H, CH ₂), 2,74 (s, 1H, CH ₃), 3,26 (t, J = 7,5 2H, COCH ₂), 7,24-7,64 (m, 4H, H6 + protons aromatiques), 8,37 (m, 1H, proton aromatique)

rendements demeurent faibles lorsque le noyau aromatique est disubstitué par des atomes de chlore ou lors de la présence d'un groupement méthyle en α de l'azote pyridinique. De surcroît l'existence d'un substituant chloré en cette même position inhibe totalement la réaction de substitution, le produit de départ étant retrouvé de manière quantitative. Ce résultat est en accord avec les observations faites par Minisci et Coll. [12] lors de l'alkylation de substrats sensiblement analogues.

D'autre part, en raison de sa réactivité supérieure, le composé **2f** conduit à un fort taux de conversion en produit **7f** provenant d'une disubstitution.

Les 2-aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines protonées sont moins réactives vis-à-vis de l'acylation homolytique que leurs homologues précédemment étudiées. Bien que le rendement global prenant en considération le produit de départ récupéré soit excellent (84-93%), les pourcentages de produits formés ne dépassent pas 30%. D'autre part, seul le dérivé **10** monoacylé en position 7 est engendré (schéma V). Le dérivé acylé en γ de l'azote nécessitant pour son obtention la mise en oeuvre d'une séquence indirecte. Pour ce faire, la réaction de substitution est conduite à partir des 3-(arylcabonylamino)-2 chloropyridines **3**, permettant ainsi d'obtenir un mélange d'isomères riche

en produit acylé **13** (schéma VI). Toutefois, le taux de conversion reste faible, malgré un excellent rendement global.

Schéma V

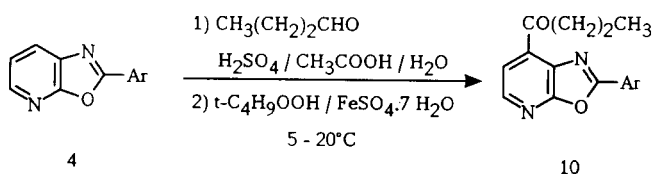
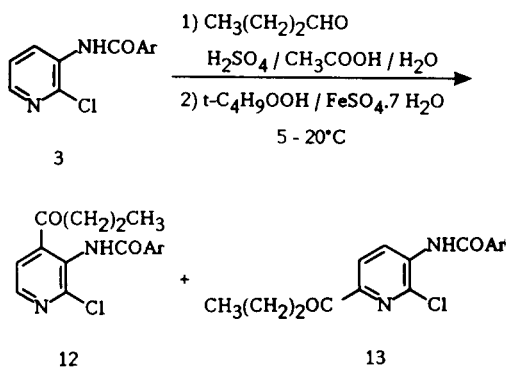


Schéma VI

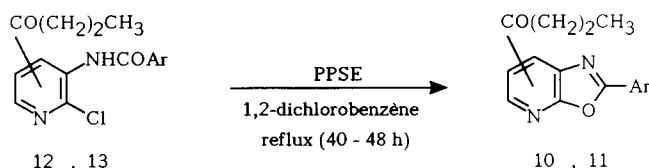


De surcroît, conformément aux résultats enregistrés dans la série des 2-aryloxazolo[4,5-*b*]pyridines la présence d'un atome de chlore en position α de l'azote pyridinique inhibe totalement la séquence d'acylation et ce, quel que soit le produit initial **3** ou **4** utilisé. Dans les deux cas, les

composés de départ sont récupérés de manière quantitative.

L'obtention des dérivés **11** acylés en C-5 est possible par cyclisation des 6-butanoyl-3-(arylcarbonylamino)-2-chloropyridines [13], au sein du PPSE, à reflux de 1,2-dichlorobenzène, avec des rendements de 65 à 75%. Dans les mêmes conditions, la cyclisation des 4-butanoyl-3-(arylcarbonylamino)-2-chloropyridines [12] conduit aux acylaryloxazolo[5,4-*b*]pyridines **10** antérieurement isolées (rendements 75 à 85%) (schéma VII).

Schéma VII



Structure des produits acylés.

Dans le cas des 2-aryloxazolo[4,5-*b*]pyridines, la structure des produits monoacylés **5**, **6**, **8** et **9** est aisément établie sur la base des déplacements chimiques et des constantes de couplage des protons pyridiniques [14]. Elle est confirmée par l'analyse des spectres deux dimensions ^{15}N - ^1H . En effet, en accord avec la littérature [15], les composés acylés en γ de l'azote pyridinique présentent des constantes $^2J(^{15}\text{N}, \text{H}-5)$ comprises entre 10 et 12 Hz.

Tableau V

Données spectrales des 2-aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines acylées **10**, **11** et des 3-(arylcarbonylamino)-2-chloropyridines acylées **12**, **13**

Composé	IR, cm^{-1} KBr	MS m/e M^+	RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)
10 a	1680	284	1,08 (t, J = 6,6, 3H, CH_3), 1,86 (m, 2H, CH_2), 3,50 (t, J = 6,6 2H, COCH_2), 7,27-7,66 (m, 3H, protons aromatiques), 7,82 (d, J = 5, 1H, H6), 8,33 (m, 1H, proton aromatique), 8,49 (d, J = 5, 1H, H5)
10 b	1680	266	1,09 (t, J = 6,6, 3H, CH_3), 1,84 (m, 2H, CH_2), 3,51 t, J = 6,6 2H, COCH_2), 7,54-7,63 (m, 3H, protons aromatiques), 7,79 (d, J = 5,3 1H, H6), 8,34 (dd, J = 7,9 J = 2,2 2H, protons aromatiques), 8,43 (d, J = 5,3, 1H, H5)
11 a	1685	284	1,05 (t, 7,5 3H, CH_3), 1,81 (m, 2H, CH_2), 3,26 (t, J = 7,5 2H, COCH_2), 7,26-7,66 (m, 3H, protons aromatiques), 8,22 (s, 2H, H7 + H6), 8,3 (m, 1H, proton aromatique)
11 b	1685	266	1,05 (t, J = 7,5 3H, CH_3), 1,82 (m, 2H, CH_2), 3,01 (t, J = 7,5 2H, COCH_2), 7,52-7,62 (m, 3H, protons aromatiques), 8,12 (d, J = 8,3, 1H, H6), 8,19 (d, J = 8,3 1H, H7), 8,32 (dd, J = 7,9 J = 2, 2H, protons aromatiques)
12 a	3360, 1700	320	1,01 (t, J = 7,4 3H, CH_3), 1,75 (m, 2H, CH_2), 2,92 (t, J = 7,4 2H, COCH_2), 7,15-7,58 (m, 4H, H5 + protons aromatiques), 8,06 (m, 1H, proton aromatique), 8,27 (d, J = 5, 1H, H6), 9,03 (2, massifs, 1H, NHCO)
13 a	3400 1680 1665	320	1,03 (t, J = 7,4 3H, CH_3), 1,76 (m, 2H, CH_2), 3,13 (t, J = 7,4 2H, COCH_2), 7,21-7,65 (m, 3H, protons aromatiques), 8,07 (d, J = 8,2 1H, H5), 8,20 (m, 1H, proton aromatique), 9,11 (d, J = 8,2, 1H, H4), 9,40 (2 massifs, 1H, NHCO)
12 b	3400 1700 1680	302	0,99 (t, J = 7,4 3H, CH_3), 1,75 (m, 2H, CH_2), 2,96 (t, J = 7,4 2H, COCH_2), 7,39 (d, 5,7 1H, H4), 7,46-8,13 (m, 3H, protons aromatiques), 7,92 (dd, J = 7,7, J = 1,8, 2H, protons aromatiques), 8,35 (d, J = 5,7 1H, H6), 8,65 (massif, 1H, NHCO)
13 b	3380 1700 1650	302	1,01 (t, J = 7,4 3H, CH_3), 1,76 (m, 2H, CH_2), 3,13 (t, J = 7,4 2H, COCH_2), 7,52-7,65 (m, 3H, protons aromatiques), 7,94 (dd, J = 7,7 J = 1,8 2H, protons aromatiques), 8,06 (d, J = 8,5, 1H, H5), 8,64 (massif, 1H, NHCO), 9,07 (d, J = 8,5, 1H, H4)

Par contre, pour les dérivés substitués en α de l'azote, la constante observée est quasiment nulle puisque correspondant à des constantes 3J ou 4J provenant respectivement des couplages ^{15}N , H-6 et ^{15}N , H-7. Enfin, une certitude complémentaire est apportée par la métallation du composé **2b** ($X = H$), l'anion lithié intermédiaire ainsi formé conduisant, après condensation sur le butanal à un dérivé hydroxylé qui par oxydation donne naissance au produit **6b** préalablement isolé [16].

En ce qui concerne les 2-aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines **10** et **11**, les preuves de structures sont identiques à celles énoncées précédemment (déplacements chimiques, constantes de couplage 1H - 1H et ^{15}N - 1H , métallation suivie d'oxydation).

Pour les amides correspondants **12** et **13**, les mêmes justificatifs sont également valables. Toutefois, il est important de noter que les dérivés **13** présentent des déplacements chimiques sensiblement différents des valeurs normalement attendues dans la mesure où le proton H-4 subit, conformément aux données de la littérature [17], un déblindage notable dû à la présence de la fonction amide.

En résumé, nous avons développé, dans le présent article une méthode de synthèse permettant d'accéder avec des rendements satisfaisants à différentes acyl-2-aryloxazolo[4,5-*b*] et [5,4-*b*]pyridines. Les tests pharmacologiques préliminaires réalisés sur ces dérivés montrent, pour certains d'entre eux, une activité analgésique prometteuse et des études plus approfondies sont actuellement en cours de réalisation.

PARTIE EXPERIMENTALE

Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère d'argon. Les aldéhydes (Aldrich) sont fraîchement distillés. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker AM (300 MHz) en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les constantes de couplage sont données en Hz. Les spectres 2D de corrélation 1H - ^{15}N sont réalisés au sein du deutériochloroforme avec le nitrométhane comme référence interne. Les spectres infrarouge ont été tracés sur un appareil Perkin-Elmer 197. Les spectres de masse (en ions positifs) ont été enregistrés par introduction directe des échantillons avec un appareil Nermag R-10-10C. Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur gel de silice 60 F₂₅₄ (Merck). Les flash chromatographies ont été effectuées sur gel de silice (40-70 μ , 230-430 mesh). Les séparations par CLHP semi-préparative ont été réalisées sur une colonne Zorbax CN (9,5 mm x 250 mm), la phase éluante étant composée d'un mélange ternaire: méthanol/tétrahydrofurane/eau 0,025 mmoles acide acétique (pH 4,0), à 2 ml/mn, avec détection en UV à 245 nm.

Préparation des 2-aryloxazolo[4,5-*b*]pyridines.

L'agent cyclisant (PPSE) est préparé à partir d'une solution de pentoxyde de phosphore (6 g, 20 mmoles) et d'hexaméthyldisiloxane (15 ml, 80 mmoles) dans le 1,2-dichloroéthane (30 ml). Après

avoir porté cette solution à reflux pendant deux heures, le solvant est évaporé. A ce réactif préchauffé à 100°, on ajoute le 2-amino-3-pyridinol (**1**) (0,88 g, 8 mmoles) et l'acide carboxylique correspondant (12 mmoles) finement mélangés. Le milieu réactionnel est maintenu à 160° pendant 1,5 heures. Après refroidissement, un mélange glace-eau est ajouté et le pH ajusté à 7 avec du bicarbonate de sodium. Après extraction au dichlorométhane et évaporation du solvant, on obtient un résidu qui est filtré sur colonne de silice (éluant:dichlorométhane), avec des rendements de 40 à 60%.

On isole ainsi l'oxazolo[4,5-*b*]pyridine correspondante. Les produits sont purs en regard de leur point de fusion et des spectres rmn du proton.

Préparation des 2-aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines.

Les composés **3** sont cyclisés en 2-aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines au moyen du PPSE selon le protocole expérimental décrit antérieurement [7].

Acylation des 2-aryloxazolo[4,5-*b*]pyridines.

Méthode A:

Une solution de 2-aryloxazolo[4,5-*b*]pyridine (5 mmoles), d'aldéhyde fraîchement distillé (30 mmoles), d'acide sulfurique concentré (1,5 ml), d'eau (7,5 ml) et d'acide acétique glacial (7,5 ml à 24 ml) est refroidie à 3-5°, sous argon. Après 15 minutes on ajoute simultanément une solution aqueuse de sulfate ferreux heptahydrate (8,34 g, 30 mmoles) dans 15 ml d'eau et 2 ml d'hydroperoxyde de *tert*-butyle à 70% (20 mmoles). On laisse sous agitation vigoureuse pendant une heure, au cours de laquelle la température est remontée jusqu'à 15°. Après dilution par de l'eau (100 ml), on ajoute 10 ml d'une solution aqueuse de sulfite de sodium à 10%. On filtre le précipité obtenu, qui, une fois dissous dans du chlorure de méthylène, est lavé à plusieurs reprises avec une solution saturée aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase organique, après séchage sur sulfate de magnésium, est évaporée sous vide. L'excès d'aldéhyde est éliminé par évaporation sous vide ou par distillation au Kugelrohr. Le mélange brut obtenu est purifié par flash chromatographie (éluant: éther/toluène; 25/75). Les produits **6**, **8** et **9** sont ainsi isolés à l'état pur puis recristallisés dans un solvant approprié. Quant aux dérivés **5** acylés en α (exception faite de l'essai conduisant aux molécules **5f** et **7f**), ils sont obtenus en mélange avec les dérivés diacylés **7**. Dans ce cas les pourcentages des deux composés ont été déterminés par intégration en rmn du proton et les dérivés **5** isolés à l'état pur par CLHP semi-préparative.

Les résultats ainsi que les données physiques et spectrales des différents produits synthétisés sont présentés dans les tableaux I, II et IV.

Méthode B:

Une solution de 2-(2-fluorophényl)oxazolo[4,5-*b*]pyridine (0,54 g, 2,5 mmoles), d'acide phénylglxylique (0,75 g, 5 mmoles), de nitrate d'argent (0,425 g, 2,5 mmoles) et d'acide sulfurique 10% (7,5 ml) est portée à 90°, sous argon. Après 10 minutes, on ajoute une solution de peroxydisulfate d'ammonium (5,7 g, 25 mmoles) dans 12,5 ml d'eau. A la fin de l'émission de gaz carbonique (10 minutes environ), la température est maintenue à 90° pendant 20 minutes. Après refroidissement et addition de 40 ml d'eau, le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution de soude 10% et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à plusieurs reprises avec une solution aqueuse saturée de bicar-

bonate de sodium afin d'éliminer l'acide en excès, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous vide, le produit brut obtenu est chromatographié sur gel de silice (éluant éther/toluène:25/75). Les résultats sont résumés dans le tableau I.

Préparation du 5,7-dibutanoyl-2-(2-fluorophényl)oxazolo[4,5-*b*]pyridine (**7a**).

Ce composé est obtenu par acylation du 7-butanoyl-2-(2-fluorophényl)oxazolo[4,5-*b*]pyridine (**6a**) selon la méthode A avec un rendement de 22%, puis recristallisé dans un mélange éther/éther de pétrole, $F = 163-164^\circ$. Les données spectrales sont présentées dans le tableau IV.

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{19}FN_2O_3$: C, 67,79; H, 5,40; N, 7,90. Trouvé: C, 67,54; H, 5,26; N, 7,84.

Acylation des 2-aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines.

Le protocole expérimental est identique à celui de la méthode A. Le mélange brut obtenu est purifié par flash chromatographie (éluant:éther/toluène; 25/75). Les produits **10** sont ainsi isolés à l'état pur puis recristallisés dans un solvant approprié. Les résultats ainsi que les données physiques et spectrales des composés préparés sont présentés dans les tableaux III et V.

Acylation des 3-(arylcabonylamino)-2-chloropyridines.

Le protocole expérimental est identique à celui décrit dans la méthode A. Le mélange brut obtenu est purifié par flash chromatographie (éluant:éther/toluène; 25/75). Les produits **12** et **13** sont ainsi isolés à l'état pur puis recristallisés dans un solvant approprié. Les résultats ainsi que les données physiques et spectrales des composés synthétisés sont présentés dans les tableaux III et V.

Préparation des 5-Butanoyl-2-aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines **11**.

5-Butanoyl-2-(2-fluorophényl)oxazolo[5,4-*b*]pyridine (**11a**).

Ce produit est obtenu par cyclisation du composé **13a** (1,28 g, 4 mmoles) au moyen de deux équivalents de PPSE (pentoxyde de phosphore: 2,4 g, hexaméthylsiloxane: 6 ml dans 12 ml de 1,2-dichlorobenzène) à reflux de solvant pendant 40 heures. En fin de réaction (suivie par chromatographie sur couche mince), le solvant est distillé au moyen d'un Kugelrohr. Après adjonction de 100 ml d'eau, le pH est ajusté à 7 avec du bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (4 x 75 ml). Une fois le solvant évaporé sous vide, le produit brut est purifié par flash chromatographie (éluant:acétate d'éthyle/toluène; 5/95). Le composé est obtenu avec un rendement de 65% et recristallisé dans l'éthanol absolu; $F = 124-125^\circ$. Les données spectrales sont présentées dans le tableau V.

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{13}FN_2O_2$: C, 67,60; H, 4,61; N, 9,85. Trouvé: C, 67,72; H, 4,44; N, 9,79.

5-Butanoyl-2-phényloxazolo[5,4-*b*]pyridine (**11b**).

Ce produit est obtenu par cyclisation du composé **13b** (1,21 g, 4 mmoles) au moyen de cinq équivalents de PPSE (pentoxyde de phosphore: 6 g, hexaméthylsiloxane: 15 ml dans 30 ml de 1,2-dichlorobenzène) à reflux de solvant pendant 48 heures. La réaction est conduite comme pour le composé **11a**. Le produit brut est purifié par flash chromatographie (éluant:chloroforme). Le composé est obtenu avec un rendement de 75% et recristallisé dans le cyclohexane, $F = 110-111^\circ$. Les données spectrales sont présentées dans le tableau V.

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{14}N_2O_2$: C, 72,17; H, 5,30; N, 10,52. Trouvé: C, 71,95; H, 5,11; N, 10,46.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] R. L. Clark, A. A. Pessolano, B. Witzel, T. Lauza, T. Y. Shen, C. G. Van Arman and E. A. Risley, *J. Med. Chem.*, **21**, 1158 (1978).
- [2] J. P. Bonte, D. Lesieur, C. Lespagnol, J. C. Cazin and M. Cazin, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 491 (1974).
- [3] A. Koshiro, *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 725 (1959).
- [4] M. Oklobdzija, G. Comisso, E. Decorte, T. Fajdiga, G. Gratton, F. Moimas, R. Toso and V. J. Sunjic, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 1329 (1983).
- [5] A. Couture and P. Grandclaudon, *Heterocycles*, **22**, 1383 (1984).
- [6] J. M. Airpurua and C. Palomo, *Bull. Soc. Chim. France*, **142** (1984).
- [7] C. Flouzat and G. Guillaumet, *Synthesis*, **64** (1990).
- [8] F. Minisci, *ibid.*, **1** (1973) et références citées.
- [9] M. Bellati, T. Caronna, A. Citterio and F. Minisci, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, 1835 (1976).
- [10] T. Caronna, G. Fronza, F. Minisci and O. Pork, *ibid.*, 2035 (1972).
- [11] Y. Houminer, E. W. Southwick and D. L. Williams, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 497 (1986).
- [12] F. Minisci, R. Mondelli, G. P. Gardini and O. Porta, *Tetrahedron*, **28**, 2403 (1972).
- [13] F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Gralli and M. Perchinummo, *ibid.*, **27**, 3575 (1971).
- [14] L. M. Jackman and S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1969, pp 211 et 307.
- [15] H. J. Jakobsen, P. I. Yang and W. S. Brey, *Org. Magn. Reson.*, **17**, 290 (1981).
- [16] C. Flouzat, L. Savelon and G. Guillaumet, résultats à publier.
- [17] R. F. C. Brown, L. Radom, S. Sternhell and I. D. Rae, *Can. J. Chem.*, **46**, 2577 (1968).

English Summary.

Homolytic acylation of protonated 2-aryloxazolo[4,5-*b*] and [5,4-*b*]pyridines by butyraldehyde and benzaldehyde, as a source of acyl radical, gives products substituted at α and γ position in satisfactory yields. The factors affecting mono- and poly-substitution are discussed.