

Thiazoles polycycliques. I. Substitution par les nucléophiles anioniques des dérivés 2-méthylsulfonylés de la thiazolo[5,4-*b*]-pyridine et du benzothiazole.

Jacques Bourdais, David Abenaim, Bernard Sabourault et Anne Lorre

Laboratoire de Chimie Hétérocyclique et Organométallique, Université de Paris Sud, Centre d'Orsay, 91400, FRANCE

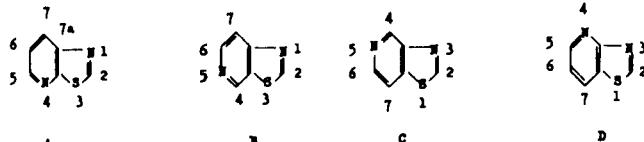
Reçu le 20 Décembre 1975

Les réactions de substitution en -2 de la méthylsulfonyl-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (**3**) et du méthylsulfonyl-2 benzothiazole (**10**) par les agents nucléophiles anioniques sont étudiées. Dans le *N,N*-diméthylformamide à 20°, ces réactions sont rapides, particulièrement dans le cas de **3**. L'étude cinétique de la substitution par le méthylate de sodium, et les valeurs de  $pK_a$  des composés acides obtenus permettent de comparer le benzothiazole à son analogue "aza-7".

*J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 491 (1976).

Alors que la chimie du thiazole et du benzothiazole a été considérablement développée (1,2), donnant lieu, notamment, à d'importantes applications, les composés formés par fusion du noyau thiazole avec un autre hétérocycle demeurent, à l'inverse, encore assez peu connus (3). Parmi ceux-ci, les thiazolopyridines semblent plus particulièrement intéressantes. Elles peuvent résulter, en effet, du remplacement du cycle benzénique du benzothiazole par celui de la pyridine de quatre manières différentes, selon les structures (A), (B), (C) et (D). Cependant, aucune comparaison n'a été faite, jusqu'à maintenant, entre ces quatre hétérocycles et le benzothiazole. Le présent travail, qui tend à combler, en partie, cette lacune, est limité à l'étude des thiazolo[5,4-*b*]pyridines, qui possèdent la structure (A).

Schéma I



Un type de réaction largement utilisée en série benzothiazolique est la substitution nucléophile en position -2, le plus souvent d'un halogène (4,5,6,7), ou plus rarement du groupe méthylsulfonyle (8). Les applications synthétiques de cette réaction sont importantes. Son étude cinétique, par ailleurs, a permis de comparer, du point de vue des effets électroniques, le benzothiazole à ses dérivés substitués sur le cycle benzénique (6) et au benzoxazole (9). On ne connaît, par contre, aucun exemple de

substitution nucléophile sur le carbone -2 des thiazolo[5,4-*b*]pyridines, le seul composé connu pouvant donner lieu, d'ailleurs, à cette réaction étant la dichloro-2,5 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (**10**). La présente étude décrit, notamment d'un point de vue comparatif, la substitution des dérivés 2-méthylsulfonylés de la thiazolo[5,4-*b*]pyridine et du benzothiazole par des réactifs nucléophiles anioniques. Les dérivés alkylsulfonylés ont été choisis, de préférence aux dérivés 2-chlorés, car, d'une part, leur préparation à partir des thiols est aisée, et leur réactivité, d'autre part, a été encore peu étudiée.

Nous avons préparé la mercapto-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (**1**) (**10**) directement par action d'un polysulfure de sodium et du sulfure de carbone sur la chloro-2 nitro-3 pyridine, selon la méthode de préparation du mercapto-2 benzothiazole à partir du chloro-2 nitro benzène (**11**). Toutefois, l'action du monochlorure de soufre sur **1** n'a pas conduit à la chloro-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine attendue (**12**). Aussi, avons-nous préparé le thioéther méthylique **2**, dont nous pensions pouvoir substituer le groupe 2-méthylthio au moyen des réactifs nucléophiles (**13**). En fait, nous avons noté la lenteur d'une telle réaction (**14**). On sait, de même, que le méthylthio-2 benzothiazole ne réagit avec les nucléophiles qu'une fois transformé en sel d'ammonium quaternaire (**15**). Ceci nous a conduits à oxyder **2**, par le permanganate de potassium (**8**), en sulfone **3**, dont le groupe 2-méthylsulfonyle devait, à priori, être facilement substituable.

Nous avons fait réagir la méthylsulfonyl-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (**3**) et le méthylsulfonyl-2 benzothiazole (**10**) avec les nucléophiles suivants: méthylate de sodium

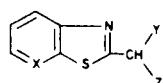
Tableau I

Réaction du méthylate de sodium, dans le méthanol, avec les composés thiazoliques 2-chlorés et 2-méthylsulfonylés.

Composé thiazolique	température	$k \cdot 10^3$ (l.mole <sup>-1</sup> .sec <sup>-1</sup> )
3	25,7°	$k_I = 3500$
10	25,7°	$k_{II} = 5,7$ $k_I/k_{II} = 615$
Chloro-2 benzothiazole	25° (6)	$k_{III} = 0,55$
Chloro-2 thiazole	25° (7)	$k_{IV} = 0,00074$ $k_{III}/k_{IV} = 740$

Tableau II

Dérivés 2-substitués de thiazolo[5,4-*b*]pyridine et de benzothiazole



No.	X	Y	Z	F° C	pK <sub>a</sub>	Rdt. %	Formule	Calculé			Trouvé		
								C%	H%	N%	C%	H%	N%
6	N	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	164 (a)	8,89	86	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	53,06	4,80	9,52	52,70	4,90	9,66
7	N	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	{150 163 (a)	8,50	65	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	54,54	4,58	10,60	54,63	4,67	10,81
8	N	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	226 (b)	4,86	78	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	53,44	3,67	17,00	53,38	3,80	17,12
9	N	CN	CN	270 déc. (b)	3,40	77	C <sub>9</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S	53,99	2,01	27,98	54,21	2,10	28,18
13	CH	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	{143 (a) 148 (24) 139 (35)	10,90	70							
14	CH	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	133 (a)	10,25	75	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S	59,31	4,98	5,32	58,79	5,25	5,50
15	CH	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	243 (b)	6,48	81	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	58,53	4,09	11,38	58,64	4,21	11,21
16	CH	CN	CN	{295 dec. (b) (micr.)	4,46	90	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> S	60,30	2,53	21,10	59,98	2,66	20,97

Solvant de recristallisation: (a) éthanol, (b) méthoxyéthanol.

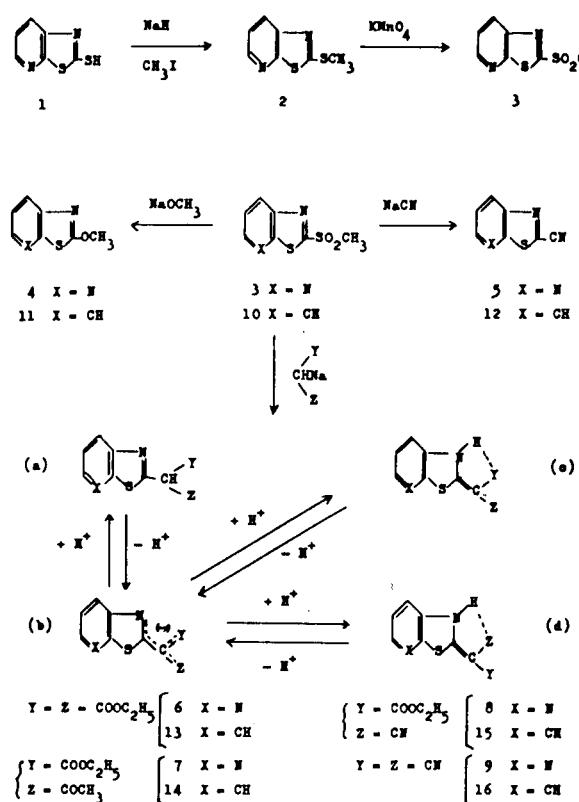
(solvant:méthanol); cyanure de sodium, dérivés monosodés du malonate d'éthyle, de l'acétylacétate d'éthyle, du cyanoacétate d'éthyle et du malononitrile (solvant: *N,N*-diméthylformamide).

Le méthylate de sodium réagit rapidement, dans le méthanol, à 20° avec la sulfone 3, et à 50° avec la sulfone 10, en donnant respectivement la méthoxy-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (4) et le méthoxy-2 benzothiazole (11), composé déjà préparé à partir du chloro-2 benzothiazole (16). Barlin et Brown (17,18) ayant mesuré, par spectro-métrie dans l'UV, les vitesses de réaction du méthylate de sodium, dans le méthanol, avec de nombreux dérivés méthylsulfonylés d'hétérocycles, nous avons, par leur méthode, étudié la cinétique des deux réactions précédentes. Sur le tableau I, nous avons porté les valeurs des constantes de vitesse du second ordre *k*, déterminées

pour la réaction du méthylate de sodium, dans le méthanol, avec: a) les méthylsulfones 3 et 10, à 25,7°; b) le chloro-2 benzothiazole (6) et le chloro-2 thiazole (7), à 25°.

L'examen des valeurs de *k* du tableau I conduit à plusieurs remarques. D'une part, le méthylsulfonyl-2 benzothiazole (10) réagit environ dix fois plus vite que le chloro-2 benzothiazole. Pour cette même réaction, une différence de réactivité encore plus grande avait été observée, d'une manière générale, entre les analogues méthylsulfonylés et chlorés de nombreux autres hétérocycles (17,18). D'autre part, on peut comparer les réactivités des trois hétérocycles, en supposant, toutefois, que leurs valeurs relatives dépendent peu de la nature du groupe partant. Chacune est 600 à 700 fois plus grande que la suivante, dans l'ordre: thiazolo[5,4-*b*]pyridine ≫

Schéma II

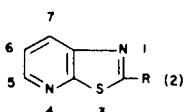


benzothiazole  $\gg$  thiazole. On peut en déduire, en première approximation, que l'annelation du thiazole en thiazolo[5,4-*b*]pyridine diminue deux fois plus l'énergie d'activation des réactions de substitution nucléophile anionique en -2 que son annelation en benzothiazole. Ceci ne surprend pas, à priori, puisque le carbone  $\beta$ -pyridinique, -7a de la structure (A), est appauvri en électrons  $\pi$  par rapport au carbone benzénique (19), et peut exercer, par ailleurs, un effet électroattracteur sur le carbone -2, à travers la liaison  $\text{N}=\text{C}$   $\text{C}$ thiazolique (6).

Les réactions avec l'ion cyanure et les carbanions des composés à méthylène actif ont été réalisées dans un solvant aprotique polaire, le *N,N*-diméthylformamide, capable, comme on le sait, d'accélérer ce type de réaction (20). Dans ces conditions, le cyanure de sodium réagit aisément avec les sulfones 3 et 10, respectivement à 20° et 50°, pour donner la cyano-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (5), et le cyano-2 benzothiazole (12). Ce dernier avait été obtenu par action du cyanure de potassium sur le chloro-2 benzothiazole, à 130°, dans le diméthylsulfoxyde (21). Remarquons que la substitution d'un groupe méthylsulfonyle d'hétérocycle par un groupe cyano a parfois été décrite, en opérant soit dans le *N,N*-diméthylformamide, à sa température d'ébullition (22), soit dans le diméthylsulfoxyde, à 20° (23). Nous avons effectué la sodation du malonate d'éthyle, de l'acétylacétate d'éthyle, du cyanoacétate d'éthyle et du malononitrile,

Tableau III

Spectres de résonance magnétique nucléaire des dérivés 2-substitués de thiazolo[5,4-*b*]pyridine (a)



No.		$\delta$ H-5	$\delta$ H-6	$\delta$ H-7	$J_{5,6}$	$J_{5,7}$	$J_{6,7}$	$\delta$ (autres signaux)
2	SCH <sub>3</sub>	8,28	7,17	7,90	5,0	1,5	7,9	2,70 (s, 3H, SCH <sub>3</sub> )
3	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	8,85	7,65	8,52	4,5	1,6	8,2	3,45 (s, 3H, SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
4	OCH <sub>3</sub>	8,40	7,35	7,94	4,9	1,6	8,2	4,23 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )
5	CN	8,90	7,67	8,57	4,5	1,5	8,2	
6	CH(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	8,40	7,27	7,59	4,5	1,5	8,2	$\{$ 1,40 (t, 6H, CH <sub>3</sub> ), 4,33 (q, 4H, CH <sub>2</sub> ), 12,95 (s, 1H, NH, forme (c))
7	CH(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	8,55	7,38	7,80	4,6	1,5	8,2	$\{$ 1,45 (t, 3H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2,62 (s, 3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 4,40 (q, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 13,0 (s, 1H, NH, forme (c))
8	CH(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	8,55	7,45	7,98	5,0	1,5	8,2	1,38 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4,38 (q, 2H, CH <sub>2</sub> ).

(a) Solutions dans le deutériochloroforme (2,3,4,5,6,7), ou dans le deutériochloroforme + 10 à 20% de diméthylsulfoxyde-d<sub>6</sub> (8). Le composé 9 est peu soluble, même dans le diméthylsulfoxyde-d<sub>6</sub>, et son spectre n'a pu être enregistré. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz.  $\delta$ : déplacements chimiques exprimés en ppm, par rapport au TMS (référence interne).

par l'hydrure de sodium, dans le *N,N*-diméthylformamide. Les carbanions formés réagissent alors rapidement, à 20°, avec les sulfones **3** et **10**, pour donner les dérivés 2-substitués de thiazole[5,4-*b*]pyridine, **6-9**, et de benzothiazole, **13-16**, portés sur le tableau II. Seul, le benzothiazolyl-2 malonate d'éthyle (**13**) avait été obtenu, auparavant, par réaction de l'ester malonique sodé avec le chloro-2 benzothiazole, à 80°, dans le benzène (24). Notons, cependant, que la *C*-substitution d'un certain nombre d'hétérocycles par les carbanions de composés à méthylène actif a été décrite, récemment. Les composés hétérocycliques utilisés étaient, soit des dérivés halogénés (25,26) ou nitrohalogénés (27,28,29,30,31), soit des éthers (32) ou des thioéthers méthyliques (33,34).

Les composés **6-9** et **13-19** sont susceptibles d'exister sous plusieurs formes tautomères, en particulier (a), (c) et (d), résultant de la protonation du même anion (b) (schéma II). La structure (a) a été attribuée, sans preuve expérimentale, au benzothiazolyl-2 malonate d'éthyle **13** et à ses dérivés (24,35,36). Cependant, le spectre de RMN de **13**, dans le deutériochloroforme, montre seulement la présence de la forme (c) d'ylidène-2 dihydro-2,3 benzothiazole. Les autres composés, **6-8** et **14-16**, se comportent de même: leurs spectres de RMN, dans le deutériochloroforme ou le diméthylsulfoxyde, révèlent seulement la présence de la forme tautomère ylidène-2 dihydrothiazolique, (c) ou (d), dont on ne peut d'ailleurs préciser la géométrie (tableau III et partie expérimentale). On a montré, par contre, que le phénacyl-2 benzothiazole présente, en solution dans le deutériochloroforme, les deux formes tautomères, (a) et (c), dans des proportions voisines (37). Une tautométrie semblable a été observée dans le cas de certains esters *s*-triazinyl maloniques (38). Les résultats d'analyse des spectres de RMN des thiazolo-[5,4-*b*]pyridines, **2-8**, figurent sur le tableau III. Les signaux observés à champ faible ont été attribués aux protons H-5, H-6 et H-7, d'après les déplacements chimiques des protons de la pyridine ( $\delta$  dans le deutériochloroforme: H-2: 8,60; H-3: 7,25; H-5: 7,64) (39). Les déplacements chimiques des protons H-5, H-6 et H-7 diffèrent généralement peu de ceux, respectivement, H-6 ( $\delta$  = 8,46), H-5 ( $\delta$  = 7,10) et H-4 ( $\delta$  = 7,85) de la thieno-[2,3-*b*]pyridine, analogue thiophénique de la thiazolo-[5,4-*b*]pyridine (40). On doit noter, cependant, l'important effet de déblindage exercé sur ces trois protons par les substituants électroattracteurs (-CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) en position -2. Ceci met en évidence le caractère fortement résonant de l'hétérocycle.

Les dérivés de thiazol[5,4-*b*]pyridine, **6-9**, et de benzothiazole, **13-16**, étant facilement solubilisés dans l'eau par les bases, il était intéressant de mesurer leur acidité. Nous avons porté leurs  $pK_a$ , déterminés dans les mêmes conditions, sur le tableau II. Bien que ces valeurs

ne tiennent pas compte de l'existence probable de plusieurs formes protonées, (a), (c), (d) etc..., elles conduisent, d'une manière significative, à plusieurs observations. L'acidité de certains composés, d'une part, est remarquable, et liée surtout à la présence du groupe cyano sur le substituant en -2. Une telle différence n'apparaît pas entre les  $pK_a$  des esters et nitriles maloniques non substitués (41). D'autre part, les  $pK_a$  des dérivés de thiazolo[5,4-*b*]pyridines, **6-9**, sont toujours inférieurs, de une à deux unités, à ceux des dérivés analogues du benzothiazole, **13-16**. La protonation de l'anion résonant (b) est plus difficile, dans le premier cas. Ceci vient confirmer les observations précédentes de la réactivité de ces deux hétérocycles vis à vis des nucléophiles. Dans la structure (A), la partie pyridinique exerce un effet électroattracteur sur le cycle thiazole, supérieur à celui exercé par la partie benzénique dans le benzothiazole. Afin de préciser ces effets électroniques, nous étendons, à présent, cette étude aux autres structures de thiazolopyridines.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au banc chauffant de Kofler, ou au microscope chauffant de Reichert (micr.), et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés à 60 MHz, au moyen d'un appareil Jéol C-60, pour les composés en solution à 10% dans les solvants indiqués. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm, par rapport au TMS (référence interne): s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet. Les protons H-5, H-6, H-7 des thiazolo[5,4-*b*]pyridines donnent une partie spectrale de type AMX, qui a été analysée au premier ordre. On a: ( $\delta$  H-7 -  $\delta$  H-6)/J<sub>6,7</sub> ≈ 5; ( $\delta$  H-5 -  $\delta$  H-6)/J<sub>5,6</sub> ≈ 15. Les constantes de couplage J<sub>5,6</sub>, J<sub>5,7</sub> et J<sub>6,7</sub> ont été mesurées sur les agrandissements de spectres et sont exprimées en Hz (tableau III).

Les titrages potentiométriques des acides ont été effectués, à 20°, à partir de solutions 0,002 M de ceux-ci dans l'eau-éther diméthylique du diéthyléneglycol (1:1 v:v), au moyen de la soude aqueuse 0,1 N. Les courbes de pH en fonction du degré de neutralisation  $\alpha$  de l'acide ont été obtenues à partir d'un appareil Radiometer type TTT1C, couplé à un enregistreur SBR 2C, et utilisant une électrode de verre G 202 B. L'étalonnage de l'appareil a été fait, avant chaque titrage, au moyen de solutions tampon de pH 3,00, 6,50, 8,00 et 10,00. Les  $pK_a$  (tableau II) sont les pH déterminés, à la demi-neutralisation de l'acide, d'après la représentation graphique d'Henderson-Hasselbach: pH =  $pK_a$  + log ( $\alpha/1 - \alpha$ ).

Les mesures cinétiques ont été faites d'après les indications de Barlin et Brown (17), dans les conditions suivantes: a) **3** (0,0005 M) + méthylate de sodium (0,00075 M); absorption dans l'UV à 265 nm. b) **10** (0,0025 M) + méthylate de sodium (0,00375 M); absorption dans l'UV à 272 nm. Les courbes d'absorption dans l'UV ont été déterminées indépendamment, en utilisant un spectrophotomètre Leres type Spila couplé à un enregistreur type CR 20, pour les composés: **3**: 214 nm ( $\epsilon$  = 10.200), 240 ( $\epsilon$  = 5.200), 260 ( $\epsilon$  = 6.000), 292 ( $\epsilon$  = 4.900). **4**: 215 nm ( $\epsilon$  = 21.400), 246 ( $\epsilon$  = 8.050), 285 ( $\epsilon$  = 6.700). **10**: 216 nm ( $\epsilon$  = 14.900), 237 ( $\epsilon$  = 8.600), 271 ( $\epsilon$  = 9.100). **11**: 215 nm ( $\epsilon$  = 41.000), 247 ( $\epsilon$  = 8.200).

Mercapto-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (1).

On prépare une solution de polysulfure de sodium en ajoutant à 120 ml. d'eau, portée à 50°, 144 g. (0,6 mole) de sulfure de sodium ( $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ) et 38,4 g. (1,2 atome-gramme) de soufre. A celle-ci refroidie à 20°, on ajoute peu à peu, sous agitation, en atmosphère d'azote, 31,7 g. (0,2 mole) de chloro-2 nitro-3 pyridine, puis, en une seule fois, 25 ml. (0,4 mole) de sulfure de carbone. Le mélange est ensuite chauffé à 70°, sous reflux, pendant 3 h., puis l'excès de sulfure de carbone est distillé. Après avoir filtré le soufre, on acidifie lentement la solution par l'acide acétique, pour précipiter le thiol **1** (un peu de soufre précipite en même temps). On recristallise celui-ci dans le méthoxyéthanol, après l'avoir séché, sous vide. On obtient 32,5 g. (Rdt. 97%) de **1** renfermant encore 5-10% de soufre. Cette impureté sera éliminée au cours de la synthèse du thioéther **2**.

Méthylthio-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (2).

A 2,4 g. (0,1 mole) d'hydrure de sodium dans 50 ml. de *N,N*-diméthylformamide on ajoute, en atmosphère d'azote, en agitant et en refroidissant, 16,8 g. (0,1 mole) du thiol **1**, dispersé dans 100 ml. de *N,N*-diméthylformamide. On forme ainsi le sel de sodium de **1**, soluble. On ajoute alors 17,1 g. (0,12 mole) d'iodure de méthyle, et poursuit l'agitation, pendant 30 minutes. Après avoir filtré un peu d'hydrure de sodium et de soufre, on évapore le solvant, sous vide, et reprend le résidu par l'eau et l'éther. Par évaporation de la phase éthérée, on obtient 12,6 g. (Rdt. 70%) de thioéther **2**, presque pur ( $F = 86-87^\circ$ ), que l'on transformera directement en sulfone **3**. **2**:  $F = 88,5^\circ$  (méthanol).

*Anal.*  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_2$ : Calculé: C, 46,16; H, 3,32; N, 15,38. Trouvé: C, 46,08; H, 3,50; N, 15,51.

Méthylsulfonyl-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (3).

A une solution de 11,0 g. (0,06 mole) de **2** dans 150 ml. d'acide acétique, on ajoute lentement, en 30 minutes, une solution de 19,0 g. (0,12 mole) de permanganate de potassium dans 100 ml. d'eau à 30°, en agitant et en refroidissant le mélange à 25° par un bain de glace. Après addition de 10 ml. d'une solution saturée de sulfite acide de sodium, on ajoute 200 ml. d'ammoniaque à 20%, jusqu'à pH 8, et extrait plusieurs fois la bouillie fluide obtenue par l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, on obtient 9,8 g. (Rdt. 77%) de sulfone **3** ( $F = 110^\circ$ ), suffisamment pure pour les synthèses ultérieures. **3**:  $F = 112^\circ$  (méthanol).

*Anal.*  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ : Calculé: C, 39,26; H, 2,82; N, 13,08. Trouvé: C, 38,93; H, 3,06; N, 12,79.

Méthoxy-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (4).

On ajoute, sous agitation et en refroidissant, 2,14 g. (0,01 mole) de **3**, dissous dans 20 ml. de méthanol, à 11 ml. de méthylate de sodium 1 *M*. Après avoir laissé la solution au repos pendant 1 h., on la neutralise par l'acide acétique, et évapore le solvant, sous vide. On reprend le résidu par l'eau et l'éther, évapore la phase éthérée et recristallise son résidu dans l'éther de pétrole. On obtient 1,22 g. (Rdt. 73%) de **4**:  $F = 49^\circ$  (micr.).

*Anal.*  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$ : Calculé: C, 50,60; H, 3,64; N, 16,86. Trouvé: C, 50,45; H, 3,83; N, 16,44.

Cyano-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (5).

A une solution de 1,1 g. (0,022 mole) de cyanure de sodium dans 100 ml. de *N,N*-diméthylformamide, agitée à température ordinaire, en atmosphère d'azote, on ajoute 4,3 g. (0,02 mole) de **3**. Il apparaît rapidement une coloration rose intense, mais non durable. Après avoir poursuivi l'agitation pendant 5 h., on évapore le solvant, sous vide, et reprend le résidu par l'eau où le nitrile **5** cristallise. Après recristallisation dans l'éthanol-eau (3:2), on

obtient 2,23 g. (Rdt. 68%) de **5**:  $F = 135^\circ$ .

*Anal.*  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{S}$ : Calculé: C, 52,18; H, 1,88; N, 26,08. Trouvé: C, 51,90; H, 1,87; N, 25,92.

Dicarbéthoxyméthyl-2 thiazolo[5,4-*b*]pyridine (6).

On effectue la sodation de 7,0 g. (0,044 mole) de malonate d'éthyle par 1,06 g. (0,044 mole) d'hydrure de sodium, dans 40 ml. de *N,N*-diméthylformamide, en atmosphère d'azote. On ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 4,3 g. (0,02 mole) de **3** dans 20 ml. de *N,N*-diméthylformamide, en maintenant la température à 20°. La réaction est terminée au bout de 30 minutes. On filtre alors le méthylsulfinate de sodium précipité, neutralise le filtrat par l'acide acétique et en évapore le solvant, sous vide. En reprenant le résidu par l'eau, qui dissout les sels, on obtient 5,5 g. (Rdt. 94%) de **6** pratiquement pur ( $F = 163^\circ$ ). **6**:  $F = 164^\circ$  (éthanol) (tableau II).

Les autres composés, **7-9**, qui figurent sur le tableau II, ont été préparés d'après le mode opératoire précédent.

## Méthylsulfonyl-2 benzothiazole (10).

D'après le mode opératoire décrit pour la préparation de **3**, on oxyde 27,2 g. (0,15 mole) de méthylthio-2 benzothiazole (**16**), dissous dans 400 ml. d'acide acétique, par une solution de 47,3 g. (0,3 mole) de permanganate de potassium dans 500 ml. d'eau portée à 30°. On obtient 27,1 g. (Rdt. 85%) de **10** pur:  $F = 92-93^\circ$  (8). RMN: (deutériochloroforme): 3,45 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ).

## Méthoxy-2 benzothiazole (11).

On chauffe à 50°, pendant 1 h., une solution de 2,13 g. (0,01 mole) de **10** dans 30 ml. de méthylate de sodium 0,5 *M*. Après neutralisation par l'acide acétique, évaporation du solvant et traitement habituel, on obtient 1,5 g. de **11**, que l'on recristallise dans le méthanol (Rdt. 67%). **11**:  $F = 36^\circ$  (micr.) ( $F = 34^\circ$  (16)). RMN: (deutériochloroforme): 4,20 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

## Cyano-2 benzothiazole (12).

On chauffe à 50°, pendant 1 h., une solution de 0,55 g. (0,011 mole) de cyanure de sodium et de 2,13 g. (0,01 mole) de **10** dans 60 ml. de *N,N*-diméthylformamide. Après avoir évaporé le solvant, sous vide, on reprend le résidu par l'eau et l'éther. A partir de la phase éthérée, on obtient, après recristallisation dans l'éther de pétrole, 0,95 g. (Rdt. 60%) de **12**:  $F = 76-77^\circ$  ( $F = 80^\circ$ , après sublimation (21)).

## Cyanocarbéthoxyméthyl-2 benzothiazole (15).

On sode 2,26 g. (0,02 mole) de cyanoacétate d'éthyle par 0,48 g. (0,02 mole) d'hydrure de sodium, dans 20 ml. de *N,N*-diméthylformamide, en atmosphère d'azote, puis ajoute lentement, en refroidissant à 15-20°, une solution de 2,13 g. (0,01 mole) de **10** dans 10 ml. de *N,N*-diméthylformamide. Après avoir filtré le méthylsulfinate de sodium précipité, on évapore le solvant, sous vide et redissout le résidu dans l'eau. En acidifiant cette solution à pH 4, on précipite **15**, que l'on recristallise dans le méthoxyéthanol (Rdt. 81%):  $F = 243^\circ$  (tableau II).

Les autres composés, **13**, **14** et **16**, qui figurent sur le tableau II, ont été préparés d'une manière analogue. RMN: **13** (deutériochloroforme): 1,40 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,35 (q, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 13,1 (s, 1H,  $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$ ). **14** (deutériochloroforme): 1,40 (t, 3H,  $\text{CH}_2 \cdots \text{CH}_3$ ), 2,55 (s, 3H,  $\text{CO} \cdots \text{CH}_3$ ), 4,28 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 12,8 (s, 0,5H,  $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{COOEt}$ ), 15,1 (s, 0,5H,  $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$ ). **15** (deutériochloroforme-DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,35 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ). **16** (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,7 (s, 1H, NH).

## Remerciements.

Nous remercions M. Dorme pour les microanalyses effectuées dans son Service, et Melle Battu pour l'enregistrement des spectres de RMN.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) J. M. Sprague et A. H. Land, "Heterocyclic Compounds", Vol. 5, R. C. Elderfield Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1957, pp. 484-722.
- (2) F. Kurzer, "Organic Compounds of Sulphur, Selenium and Tellurium", Vol. 2, 1973, pp. 587-652.
- (3) C. O. Okafor, *Int. J. Sulfur Chem., B*, **7**, 121 (1972).
- (4) G. Illuminati, "Advances in Heterocyclic Compounds", Vol. 3, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press, New York, N.Y., pp. 285-371.
- (5) P. E. Todesco et P. Vivarelli, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*, **22**, 16 (1964).
- (6) P. E. Todesco, *ibid.*, **23**, 107 (1965).
- (7) M. Foa, A. Ricci et P. E. Todesco, *ibid.*, **23**, 229 (1965).
- (8) E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.*, 3311 (1949).
- (9) M. Foa, A. Ricci, P. E. Todesco et P. Vivarelli, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*, **23**, 89 (1965).
- (10) Y. Yamamoto, *J. Pharm. Soc. Japan*, **71**, 920 (1951).
- (11) R. F. Dunbrook et M. H. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 2734 (1934).
- (12) W. Scott et G. W. Watt, *J. Org. Chem.*, **2**, 148 (1938).
- (13) G. B. Barlin et W. V. Brown, *J. Chem. Soc., (B)*, 1435 (1968), et références citées.
- (14) résultats non encore publiés.
- (15) W. A. Sexton, *J. Chem. Soc.*, 470 (1939).
- (16) J. D. Kendall et H. G. Suggate, *ibid.*, 1503 (1949).
- (17) G. B. Barlin et W. V. Brown, *ibid., (B)*, 648 (1967).
- (18) G. B. Barlin et W. V. Brown, *ibid., (B)*, 736 (1967).
- (19) J. Ridd, "Physical Methods in Heterocyclic Chemistry," Vol. 1, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press, New York, N.Y., 1963, pp. 109-160.
- (20) A. J. Parker, "Advances in Physical Organic Chemistry," Vol. 5, V. Gold, Ed., Academic Press, New York, N.Y., 1967, pp. 173-235.
- (21) E. H. White, H. Wörther, G. F. Field et W. D. McElroy, *J. Org. Chem.*, **30**, 2344 (1965).
- (22) G. B. Barlin et W. V. Brown, *J. Chem. Soc., (C)*, 2473 (1967).
- (23) E. Hayashi, Y. Akahori et T. Watanabe, *J. Pharm. Soc. Japan*, **87**, 1115 (1967).
- (24) Y. Mizuno, K. Adachi et K. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1**, 319 (1953).
- (25) Y. Mizuno, K. Adachi et K. Ikeda, *ibid.*, **2**, 225 (1954).
- (26) S. D. Moshchitskii, E. S. Dubinskaya et A. F. Pavlenko, *Ukr. Khim. Zh.*, **40**, 744 (1974).
- (27) R. E. Willette, *J. Chem. Soc.*, 5874 (1965).
- (28) B. A. J. Clark, M. M. S. El-Bakoush et J. Parrick, *J. Chem. Soc., Perkin Trans., I*, 1531 (1974).
- (29) N. Finch, M. M. Robinson et M. P. Valerio, *J. Org. Chem.*, **37**, 51 (1972).
- (30) R. W. Daisley et J. R. Hanbali, *Synthetic Commun.*, **5**, 53 (1975).
- (31) V. I. Shvedov, V. K. Vasil'eva, Y. I. Trofimkin et A. N. Grinev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1628 (1973).
- (32) T. Higashino, H. Ito, M. Watanabe et E. Hayashi, *J. Pharm. Soc. Japan*, **93**, 94 (1973).
- (33) Y. Tominaga, R. Natsuki, Y. Matsuda et G. Kobayashi, *ibid.*, **93**, 1523 (1973).
- (34) G. Kobayashi, Y. Matsuda, R. Natsuki, Y. Tominaga et C. Maseda, *ibid.*, **94**, 44 (1974).
- (35) D. E. Worrall et A. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 424 (1940).
- (36) G. Barnikow et H. Kunzek, *J. Prakt. Chem.*, **30**, 13, 67 (1965).
- (37) D. Nardi, A. Tajana et R. Pennini, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 139 (1975).
- (38) G. F. Reynolds et A. F. Saari, *ibid.*, **12**, 295 (1975).
- (39) T. J. Batterham, "NMR Spectra of Simple Heterocycles," E. C. Taylor et A. Weissberger, Eds., John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1973.
- (40) L. H. Klemm, C. E. Klopfenstein, R. Zell, D. R. McCoy et R. A. Klemm, *J. Org. Chem.*, **34**, 347 (1969).
- (41) R. G. Pearson et R. L. Dillon, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2439 (1953).

## English Summary.

Substitution reactions of 2-methylsulfonyl thiazolo[5,4-*b*]pyridine (**3**) and 2-methylsulfonyl benzothiazole (**10**) by nucleophilic anionic reagents were studied. In *N,N*-dimethylformamide, at 20°, these reactions are fast, particularly with compound **3**. Also studied were the kinetics of the substitution by sodium methylate, and the *pK<sub>a</sub>*'s of the acidic compounds. This work allows the comparison of benzothiazole with its "7-aza" analog.