

Jacques Bourdais*, Olga Rajniakova** et Frantisek Povazanec**

*Laboratoire de Chimie Hétérocyclique, Université Paris-Sud, Centre d'Orsay, 91405 Orsay, France et

**Département de Chimie Organique, Faculté de Technologie Chimique, Université Technique Slovaque,
88037 Bratislava, Tchécoslovaquie

Reçu le 3 Février 1980

La dihydro-2,3 imidazo[1,5-a]pyridinethione-3 est préparée aisément à partir de l'aminométhyl-2 pyridine et est ensuite S-alkylée ou -aralkylée. On décrit, dans le cas du dérivé 3-thiométhylé, la trifluoroacétylation en -1, l'oxydation en méthylsulfone et l'hydrolyse des trifluorocétones en acides alkylthio-3 et alkylsulfonyl-3 imidazo[1,5-a]pyridine carboxyliques-1.

J. Heterocyclic Chem., 17, 1351 (1980).

Certains thiolactames pentatomiques, en particulier la dihydro-1,3-2*H*-imidazolethione-2 et son dérivé 1-méthylé (Méthimazole), ainsi que la dihydro-1,3-2*H*-benzimidazolethione-2, présentent d'intéressantes activités antithyroïdiennes (3,4,5) et antibactériennes (6,7). Un certain nombre de thioéthers, sulfoxydes et sulfones qui en dérivent ont été décrits, en outre, pour leurs propriétés antibactériennes, antiparasitaires, antifongiques, herbicides (8 à 11) ou inhibitrices de la sécrétion gastrique (12). Ces résultats nous amènent à décrire, à présent, la synthèse de la dihydro-3,4-imidazo[1,5-a]pyridinethione-3, isomère de la dihydro-1,3-2*H*-benzimidazolethione-2, ainsi que de certains thioéthers et sulfones qui en dérivent.

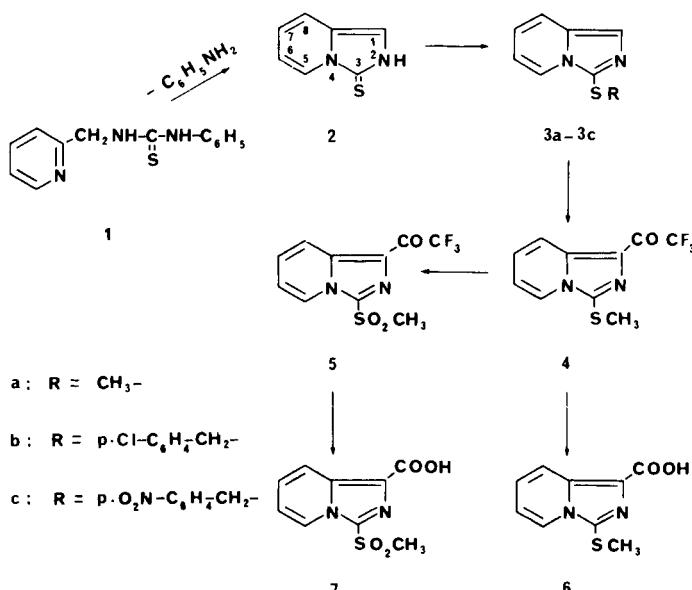
Nous avons préparé commodément la dihydro-2,3 imidazo[1,5-a]pyridinethione-3 (2), à partir de l'aminométhyl-2 pyridine, en deux étapes, en effectuant la cyclisation de la *N*-phényl-*N*-(pyridylméthyl-2)-thiouurée (1) (1) dans le toluène à ébullition, plutôt que dans le xylène utilisé dans un cas analogue (13), afin d'éviter une décomposition du thioamide (Schéma). Les thioéthers 3a-3c ont été obtenus par alkylation de 2 en milieu alcalin mais leur oxydation en sulfones par les peracides aromatiques, contrairement à celle décrite pour certains alkylthio-2 imidazoles (8 à 11), n'a conduit qu'à des mélanges de plusieurs produits non identifiés.

La complexité de la réaction d'oxydation des thioéthers 3 par les peracides pouvait être liée à la structure d'énamine de l'hétérocycle imidazo[1,5-a]pyridine, capable de favoriser l'attaque radicalaire du carbone 1. L'oxydation par les peracides des énamines en dérivés β -hydroxylés est bien connue, en effet (14), et, dans le cas de l'indole, par exemple, transforme celui-ci en indoxyle (15). Si cette hypothèse était exacte, les dérivés 1-acylés des thioéthers 3, dont le carbone 1 est pauvre en électrons, devaient pouvoir être oxydés normalement en sulfones.

L'acylation en -1 de l'imidazo[1,5-a]pyridine et de certains de ses dérivés alkylés avait déjà été réalisée, soit par la réaction de Friedel et Crafts (16,17), soit par celle de Vilsmeier-Haak (18). Nous avons préféré tenter l'acylation du thioéther 3a au moyen de l'anhydride trifluoro-

acétique, qui réagit avec les énamines hétérocycliques dans des conditions très douces (19,20), et permet d'hydrolyser ensuite les trifluorocétones formées en acides carboxyliques (20,21). En effet, la méthylthio-3 imidazo[1,5-a]pyridine (3a), traitée par l'anhydride trifluoroacétique, à 5°, dans le *N,N*-diméthylformamide, a donné le dérivé 1-trifluoroacétylé 4, dont l'hydrolyse alcaline a conduit à l'acide méthylthio-3 imidazo[1,5-a]pyridine carboxylique-1 (6). Par ailleurs, le thioéther 4 a pu être oxydé, avec un bon rendement, en sulfone 5, par action de l'acide m.chloroperbenzoïque. Ceci vient donc confirmer notre hypothèse. L'hydrolyse alcaline de 5 a pu être également réalisée, dans des conditions très douces permettant d'éviter la substitution nucléophile du groupe méthylsulfonyle, et a conduit à l'acide méthylsulfonyl-3 imidazo[1,5-a]pyridine carboxylique-1 (7).

Schéma



Les structures des composés 2 à 7 ont été confirmées par l'étude de leurs spectres de rmn du proton et de leurs spectres ir. Les déplacements chimiques des protons

Tableau

Spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H des dérivés d'imidazo[1,5-a]pyridine (2 à 7) (a)

| Composé | Solvant | H-1 | H-5 | H-6 | H-7 | H-8 | Autres signaux |
|-----------|---------------------|------|------|------|------|------|--|
| 2 | Deutériochloroforme | 7,05 | 8,22 | 6,54 | 6,72 | 7,20 | 13,6 (s, 1H, NH) |
| 3a | Deutériochloroforme | 7,45 | 8,01 | 6,57 | 6,70 | 7,37 | 2,48 (s, 3H, CH_3) |
| 3b | Deutériochloroforme | 7,54 | 7,80 | 6,46 | 6,71 | 7,39 | 4,06 (s, 2H, CH_2), 6,9-7,2 (m, 4H arom.) |
| 3c | Deutériochloroforme | 7,55 | 7,83 | 6,48 | 6,74 | 7,41 | 4,16 (s, 2H, CH_2), 7,18 (d, 2H arom.), 7,97 (d, 2H arom.) |
| 4 | Deutériochloroforme | | 8,15 | 7,08 | 7,42 | 8,33 | 2,72 (s, 3H, CH_3) |
| 5 | Deutériochloroforme | | 9,04 | 7,25 | 7,64 | 8,51 | 3,53 (s, 3H, CH_3) |
| 6 | DMSO-d ₆ | | 8,33 | 7,05 | 7,32 | 8,10 | 2,62 (s, 3H, CH_3), 12,5 (s, 1H, COOH) |
| 7 | DMSO-d ₆ | | 8,95 | 7,29 | 7,57 | 8,27 | 3,55 (s, 3H, CH_3), 12,65 (s, 1H, COOH) |

(a) Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne. Les constantes de couplage des protons de l'hétérocycle varient peu d'un composé à l'autre (en Hertz): $J_{5,6} = 7,1-7,2$; $J_{6,7} = 6,2-6,6$; $J_{7,8} = 9,1-9,2$.

pyridiniques H-5, H-6, H-7 et H-8 varient nettement en fonction des substituants sur les carbones 1 et 3. Ainsi, l'acylation sur le carbone 1 du thioéther **3a** a été établie aussi bien par le disparition du signal à 7,45 ppm de H-1 que par le déplacement de 7,37 à 8,33 ppm du signal de H-8 (Tableau). Les valeurs mesurées pour les déplacements chimiques et les constantes de couplage des protons liés à l'hétérocycle sont néanmoins en accord avec celles déterminées pour l'hétérocycle non substitué (22). La forme tautomère thioamide du composé **2** a été établie, aux dépens de la forme thiol, en solution (rmn) et à l'état solide (ir), comme celà avait été observé pour les dihydro-1,3-2*H*-imidazolethione-2 et -benzimidazolethione-2 (23).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au banc chauffant de Kofler. Les spectres de rmn ont été enregistrés à 90 MHz, au moyen d'un appareil Perkin-Elmer R-32, pour les composés en solution à 10% dans les solvants indiqués (Tableau). Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm par rapport au TMS (référence interne): s, singulet; d, doublet; m, multiplet. Les parties spectrales de type ABX, données par les protons H-5, H-6, H-7, H-8, ont été analysées au premier ordre. Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectromètre à réseau Leitz III-G, pour les solides dans le bromure de potassium. L'avancement des réactions et la pureté des composés obtenus ont été contrôlés par chromatographie sur couche mince de gel de silice (F₂₅₄ Merck).

Dihydro-2,3 imidazo[1,5-a]pyridinethione-3 (2).

On chauffe à reflux, en atmosphère d'azote, pendant 24 heures, une solution de 24,3 g. (0,1 mole) de N'-phényl-N-(pyridylméthyl-2)-thiouurée (1) dans 400 ml. de toluène anhydre. Le thiol cristallise pratiquement pur de la solution refroidie à 0° (Rdt. 87%). On obtient, après recristallisation dans l'éthanol, 9,0 g. (Rdt. 60%) de **2** pur: F = 169°; ir: cm⁻¹ 1155, 1500 (N-C=S), 2700-3100 (NH).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₀N₂S: C, 56,00; H, 4,03; N, 18,66. Trouvé: C, 56,17; H, 4,16; N, 18,49.

Méthylthio-3 imidazo[1,5-a]pyridine (3a).

On effectue la sodation de 10,5 g. (0,07 mole) de **2** dans 30 ml. de méthanol, agité en atmosphère d'azote, par addition de 75 ml. d'une solution 1 M de méthylate de sodium dans le méthanol. A la solution obtenue, refroidie à 20°, on ajoute lentement 11,0 g. (0,077 mole) d'iode de méthyle, et laisse au repos pendant 2 heures. Après avoir

évaporé le solvant, sous vide, on reprend le résidu par l'eau et l'éther, séche la phase éthérrée et en chasse le solvant. On obtient 9,9 g. (Rdt. 86%) de thioéther **3a** pratiquement pur (c.c.m et rmn), sous forme d'huile incolore; picrate de **3a** F = 162° (méthoxyéthanol).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₁N₅O₂S: C, 42,75; H, 2,82; N, 17,81. Trouvé: C, 42,41; H, 2,69; N, 17,74.

(Chloro-4 benzyl)thio-3 imidazo[1,5-a]pyridine (3b).

On effectue la sodation par le méthylate de sodium de 6,00 g. (0,04 mole) de **2** dans 60 ml. de méthanol, puis ajoute à cette solution 6,45 g. (0,04 mole) de chlorure de chloro-4 benzyle dans 10 ml. de méthanol. Après avoir poursuivi l'agitation du mélange, à 20°, pendant 1 heure, on évapore le solvant, sous vide, et reprend le résidu par l'eau et le chloroforme. On isole **3b** de la phase chloroformique et le recristallise dans le cyclohexane. On obtient 5,8 g. (Rdt. 53%) de **3b**, F = 92°.

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₁N₅O₂S: C, 61,20; H, 4,03; N, 10,19. Trouvé: C, 61,49; H, 4,18; N, 10,24.

(Nitro-4 benzyl)thio-3 imidazo[1,5-a]pyridine (3c).

On prépare **3c**, d'une manière analogue à **3b** par action du chlorure de nitro-4 benzyle sur le dérivé sodé de **2**, avec un rendement de 66%, F = 156° (éthanol).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₁N₅O₂S: C, 58,93; H, 3,88; N, 14,73. Trouvé: C, 58,98; H, 3,95; N, 14,53.

Méthylthio-3 trifluoroacétyle-1 imidazo[1,5-a]pyridine (4).

A une solution de 8,2 g. (0,05 mole) de thioéther **3a** dans 50 ml. de N,N-diméthylformamide, agitée à 5° en atmosphère d'azote, on ajoute, en 10 minutes, 11,5 g. (0,055 mole) d'anhydride trifluoroacétique, et poursuit l'agitation du mélange, à 5-10°, pendant 2 heures. On précipite le dérivé acylé **4** par addition d'eau et le recristallise dans le tétrachlorure de carbone. On obtient 9,1 g. (Rdt. 70%) de **4**, F = 104°; ir: cm⁻¹ 1665 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₀H₈F₃N₂OS: C, 46,15; H, 2,71; N, 10,76. Trouvé: C, 46,13; H, 2,81; N, 11,00.

Méthylsulfonyl-3 trifluoroacétyle-1 imidazo[1,5-a]pyridine (5).

A une solution de 2,60 g. (0,01 mole) de **4** dans 125 ml. de chloroforme, agitée à 5-10°, on ajoute peu à peu, en l'espace de 1 heure, 5,1 g. d'acide *m*-chloroperbenzoïque à 75% (0,022 mole), et poursuit l'agitation du mélange, à 5-10°, pendant 1 heure. On sépare l'acide *m*-chlorobenzoïque formé par filtration, et traite successivement la solution chloroformique par une solution de sulfite acide de sodium puis une solution de carbonate acide de sodium. La phase chloroformique, séchée et évaporée sous vide, donne la sulfone **5**, que l'on recristallise dans l'éthanol. On obtient 1,80 g. (Rdt. 62%) de **5**, F = 166°; ir: cm⁻¹ 1680 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₀H₈F₃N₂O₅S: C, 41,10; H, 2,41; N, 9,58. Trouvé: C, 41,35; H, 2,60; N, 9,69.

Acide méthylthio-3 imidazo[1,5-a]pyridine carboxylique-1 (6).

On chauffe lentement un mélange de 3,90 g. (0,015 mole) de **4** et de 11,5 g. (0,2 mole) d'hydroxyde de potassium dans 50 ml. d'éthanol-eau (5/2 vol.). On observe l'hydrolyse rapide de **4** par le dégagement du trifluorométhane formé. Après avoir chauffé à reflux pendant 10 minutes, on évapore les solvants, sous vide, et redissout le résidu dans l'eau. Par acidification de cette solution à pH 3, on précipite l'acide **6** que l'on recristallise dans le méthoxyéthanol. On obtient 2,56 g. (Rdt. 82%) de **6**, F = 214° déc; ir: cm⁻¹ 1655 (C=O), 2400-2800 (OH).

Anal. Calculé pour C₈H₈N₂O₂S: C, 51,91; H, 3,87; N, 13,45. Trouvé: C, 52,11; H, 4,07; N, 13,63.

Acide méthylsulfonyl-3 imidazo[1,5-a]pyridine carboxylique-1 (7).

On agite à 20°, pendant 15 minutes, un mélange de 0,73 g. (0,0025 mole) de **5** et de 2,25 g. (0,04 mole) d'hydroxyde de potassium dans 10 ml. d'éthanol-eau (7/1 vol.). Le sel de potassium de l'acide **7** précipite et est séparé par filtration. Après l'avoir redissous dans l'eau, on acidifie sa solution afin de précipiter l'acide **7**. Après recristallisation dans le méthoxyéthanol, on obtient 0,40 g. (Rdt. 67%) de **7**, F = 262-264° déc; ir: cm⁻¹ 1670 (C=O), 2400-2800 (OH).

Anal. Calculé pour C₈H₈N₂O₄S: C, 45,00; H, 3,36; N, 11,66. Trouvé: C, 44,90; H, 3,30; N, 11,77.

Remerciements.

Ce travail a bénéficié d'une allocation du Conseil Scientifique de l'Université Paris-Sud au titre des actions interdisciplinaires. Les auteurs remercient vivement Mlle A. Lorre pour sa collaboration technique et M. E. Dorme pour les microanalyses effectuées dans son Service.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Partie III: J. Bourdais et A. Mohsen M. E. Omar, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 555 (1980).
- (2) Les résultats préliminaires de ce travail ont été présentés, sous forme de poster, au VIème Symposium sur la Chimie des Composés Hétérocycliques à Brno (Tchécoslovaquie), 4-7 Juillet 1978.
- (3) A. Burger, "Medicinal Chemistry", 3d Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y., 1970, p. 853.
- (4) M. M. Stanley et E. B. Astwood, *Endocrinology*, **41**, 66 (1947).

(5) D. A. McGinty et M. L. Wilson, *ibid.*, **44**, 546 (1949).

(6) A. Ballio, *Ric. Sci.*, **20**, 1268 (1950).

(7) I. B. Simon et I. I. Koftunovskaya-Levshina, Tiolovyе Soedinen, Med., Ukrains. Nauch.-Issledovatel. Sanit.-Khim. Inst. Trudy Nauch. Konf., Kiev, 40 (1957); *Chem. Abstr.*, **54**, 24760f (1960).

(8) P. M. Kochergin et M. N. Shchukina, *Zh. Obshch. Khim.*, **25**, 2318 (1955); *Chem. Abstr.*, **50**, 9387i (1956).

(9) D. W. Henry, Brevets des Etats Unis 3,341,549, 12 Sept. 1967 et 3,644,392, 22 Fév. 1972; *Chem. Abstr.*, **68**, 105195z (1968) et **77**, 5461a (1972).

(10) A. W. Lutz, Brevets des Etats Unis 3,499,001, 3 Mars 1970 et 3,574,593, 13 Avril 1971; *Chem. Abstr.*, **73**, 25465a (1970) et **75**, 49078u (1971).

(11) R. C. Tweit, Brevet allemand 2,402,672, 25 Juil. 1974; *Chem. Abstr.*, **81**, 120630z (1974).

(12) in "Drugs of the Future", Vol. 3, J. R. Prouse, Ed., Barcelona, 1978, p. 395.

(13) E. E. Glover, K. D. Vaughan et D. C. Bishop, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2595 (1973).

(14) M. E. Kuehne, in "Enamines", A. G. Cook, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1969, p. 410.

(15) W. A. Remers et R. K. Brown, in "Indoles", Vol. 1, W. J. Houlihan, Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1972, p. 153.

(16) J. D. Bower et G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, 2834 (1955).

(17) G. J. Durant, J. M. Loynes et S. H. B. Wright, *J. Med. Chem.*, **16**, 1272 (1973).

(18) O. Fuentes et W. W. Paudler, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 379 (1975).

(19) A. S. Katner, *Org. Prep. Proc.*, **2**, 297 (1970).

(20) J. Bourdais et A. Lorre, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 1111 (1975).

(21) W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.*, 1651 (1954).

(22) P. J. Black, M. L. Heffernan, L. M. Jackman, Q. N. Porter et G. R. Underwood, *Aust. J. Chem.*, **17**, 1128 (1964).

(23) A. L. Hayden et M. Maienthal, *J. Assoc. Off Agri. Chem.*, **48**, 596 (1965).

English Summary.

2,3-Dihydroimidazo[1,5-a]pyridine-3-thione (**2**) was prepared from 2-aminomethylpyridine, and *S*-alkylated or *S*-aralkylated. Several reactions of the *S*-methyl derivative of **2** are reported.