

Synthèse et identification spectroscopique d'un hydroxylate-3 d'acyl-2 pyridothiazolium

D. TAVERNIER

Laboratorium voor Organische Chemie, Krijgslaan, 271-54 B-9000 Gent, Belgique

ET

J. C. JAMOULLE¹ ET C. L. LAPIÈRE

Laboratoire de Chimie pharmaceutique, U.E.Lg., 5, rue Fusch, B-4000 Liège, Belgique

Reçu le 20 janvier 1978

D. TAVERNIER, J. C. JAMOULLE et C. L. LAPIÈRE. *Can. J. Chem.* **56**, 2109 (1978).

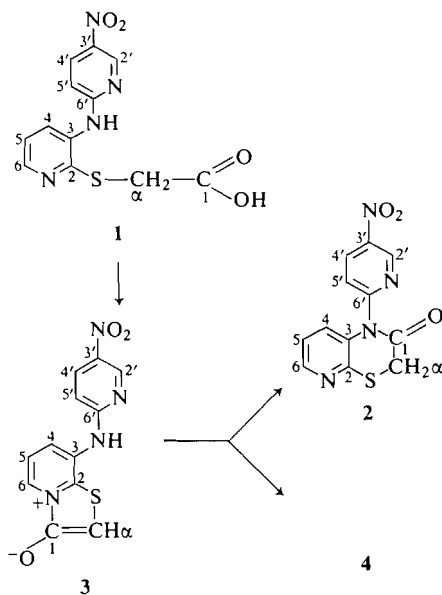
Lors de la cyclisation de l'acide [(nitro-5 pyridyl-2) amino-3 pyridyl-2]mercaptoacétique, le produit principal de la réaction est constitué par l'hydroxylate-3 de {[nitro-5 pyridyl-2) amino-3 pyridyl-2]mercaptoacétyl}-2[(nitro-5 pyridyl-2)amino]-8 pyridyl[2,1-*b*]thiazolium (4). Sa structure a été déterminée essentiellement par rmn du ¹H et du ¹³C.

D. TAVERNIER, J. C. JAMOULLE, and C. L. LAPIÈRE. *Can. J. Chem.* **56**, 2109 (1978).

The principal product from the cyclization of {[3-(5-nitropyridine-2-yl)-amino]pyridine-2-yl}thioacetic acid is 2-[[3-nitropyridine-2-yl)amino]pyridine-2-yl}thioacetyl-8-[(5-nitropyridine-2-yl)amino]-3-oxidopyrido[2,1-*b*]thiazolium (4). Its structure was determined primarily by ¹H and ¹³C nmr.

[Journal translation]

La cyclisation des acides (arylamino-3 pyridyl-2) mercaptoacétiques **1** a été étudiée dans une publication antérieure (1). En choisissant judicieusement les conditions opératoires, cette cyclisation peut être orientée vers la formation et l'isolement de composés pyridothiaziniques **2** ou de dérivés du pyridothiazolium **3**.²



¹Chargé de recherches au F.N.R.S. (Belgique).

²La numérotation utilisée est tout à fait arbitraire et s'écarte de toute règle. Elle nous facilitera cependant ultérieurement la comparaison des déplacements chimiques et des constantes de couplage pour atomes correspondants dans les différentes structures.

En effectuant l'opération par chauffage à reflux dans le xylène, nous isolons, d'une façon générale, le composé pyridothiazinique par extraction du résidu d'évaporation du xylène, au moyen de méthanol. Dans le cas de l'acide non substitué en α sur la chaîne mercaptoacétique, le rendement en composé pyridothiazinique est faible et le résidu insoluble dans le méthanol est important. Ce résidu peut être recristallisé du nitrobenzène, fournissant ainsi une substance à pf 265–267°C (**4**). L'analyse élémentaire donne des résultats identiques à ceux fournis précédemment par la pyridothiazine et le pyridothiazolium correspondants.

Ce produit présente cependant des caractéristiques physiques et physicochimiques qui le différencient aussi bien du produit de départ que des deux produits de cyclisation isolés antérieurement: il présente une coloration verte; il est pratiquement insoluble dans les solvants usuels; il est chromatographiquement pur et son R_f est différent de ses congénères. La ccm a été réalisée sur plaques de silica gel (Merck 60F, 254), utilisant comme phases mobiles, soit un mélange diméthylformamide-nitrobenzène (1:7), soit un mélange acide acétique-acétate d'éthyle (1:4). Le produit est déposé en solution à 70°C dans la diméthylformamide, et, avant développement, la plaque est séchée à 70°C dans une étuve ventilée; le spectre ir, en pastille de KBr, présente une bande large à 3280 et 3095 cm^{-1} et une bande à 1675 cm^{-1} . On n'observe pas de bande thiocarbonyle vers 1140 cm^{-1} , ni le trio de bandes A, B et C, caractéristique de la fonction acide de départ (3200, 2450 et 1900 cm^{-1}) (2, 3).

La substance a été soumise à la spectrométrie de

TABLEAU 1. Paramètres spectraux de ^1H de **1**, **3** et **4**
(a) Déplacements chimiques

Composé	Hydrogène							
	4	5	6	2'	4'	5'	NH	α
1	7.76	7.22	8.35	8.91	8.31	6.82	9.79	3.97
4 Fragment A	7.76	7.20	8.34	8.91	8.29	6.82	9.79	4.81
Fragment T	8.69	7.79	8.87	9.03	8.45	7.24	10.70	—
3	8.29	7.67	8.73	9.02	8.43	7.18	10.31	5.41

(b) Constantes de couplages des protons en Hz

Composé	<i>J</i>				
	4,5	4,6	5,6	2',4'	4',5'
1	7.9	≈ 1.5	4.7	2.7	9.25
4 Fragment A	7.7	≈ 1.5	4.7	<i>a</i>	<i>a</i>
Fragment T	7.5	≈ 1	6.25	<i>a</i>	<i>a</i>
3	7.5	≈ 1	6.5	<i>a</i>	<i>a</i>

NOTE: Déplacements chimiques en δ par rapport au TMS. Solvant $\text{DMSO}-d_6$. Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Varian HR-300 MHz, à la température ambiante, sauf pour **3** ($\approx 60^\circ\text{C}$). Chacun des quatre cycles pyridiniques porte trois hydrogènes, et l'appartenance de trois hydrogènes à un même cycle a été déduite d'expériences INDOR.

^aLes constantes de couplage des protons du cycle nitropyridinique sont les mêmes pour **1**, **3** et **4**.

masse afin d'obtenir le poids moléculaire de ce composé. Les informations fournies par cette technique ne sont pas utilisables, car, comme le révèle l'étude thermogravimétrique, le produit se pyrolyse à partir de 150°C avec formation de mercapto-2 nitro-5' dipyridylamine-3,2'.

Nous nous sommes adressés ensuite à la rmn. En rmn du ^1H il est possible d'attribuer tous les pics enregistrés et de déterminer les constantes de couplage. L'examen spectrométrique indique que **4** contient 12 protons aromatiques différents permettant de conclure à la présence de quatre cycles pyridiniques disubstitués.

On peut reconnaître d'une part deux pyridines-2,3 disubstituées et deux pyridines-2,5 disubstituées. On observe également deux pics différents échangeables par l'eau lourde et attribuables aux hydrogènes mobiles des fonctions diarylamines ainsi que deux protons appartenant à un CH_2 aliphatique déblindé.

Les paramètres spectraux de **1**, **3** et **4** rassemblés dans le tableau 1 mettant bien en évidence que pour les pyridines-2,3 disubstituées, les déplacements chimiques de trois protons pyridiniques présentent des valeurs analogues à celles enregistrées pour le pyridothiazolium **3** tandis que les déplacements chimiques des trois autres protons pyridiniques présentent des valeurs voisines de celles enregistrées pour l'acide de départ. Les valeurs relevées pour cet acide ne présentent rien d'exceptionnel. Notons toutefois, dans le noyau pyridine porteur d'un groupement nitro, l'accroissement du couplage

$J_{\text{H}_4',\text{H}_5'} = 9.25$ Hz par rapport à la pyridine elle-même (7.62 Hz) (4, 5). Cet accroissement est dû au groupement nitro (6, 7). La différence assez marquée des couplages $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_4}$ et $^3J_{\text{H}_5,\text{H}_6}$ est typique des dérivés pyridiniques.

Les données rmn du noyau pyridinique-2,5 disubstitué pour les composés **4** et **3** sont quasi identiques.

Quand on examine les données spectroscopiques de la pyridine-2,3 disubstituée du pyridothiazolium **3**, on constate un déplacement chimique important des protons (surtout H_4) vers les champs faibles. Quant aux constantes de couplage, $^3J_{\text{H}_6,\text{H}_5}$ augmente sensiblement tandis que $^4J_{\text{H}_6,\text{H}_4}$ (8, 9) décroît. Ces variations par rapport au produit de départ peuvent être expliquées par une charge positive sur l'azote pyridinique provoquée par une protonation ou une quaternisation de cet azote. Un phénomène analogue se présente dans **4** pour une des deux pyridines-2,3 disubstituées que l'on trouve dans ce composé.

En fonction de ces observations, il est vraisemblable qu'il s'agit de ce qu'on pourrait appeler abusivement un "dimère" asymétrique. La molécule contiendrait une structure pyridothiazolium à côté d'un enchaînement pyridylmercaptoacétyle. Il reste à trouver le mode d'enchaînement des deux "monomères" et leur point d'attache.

En spectrométrie ir, comme nous l'avons déjà fait remarquer, on note une bande $\nu\text{C}=\text{O}$ à 1675 cm^{-1} moins intense cependant que celle observée dans la pyridothiazinone **2**. Le trio de bandes A, B et C caractéristique de la fonction acide du dérivé pyridyl-

TABLEAU 2. Paramètres spectraux de ^{13}C de **1** et **4**^a

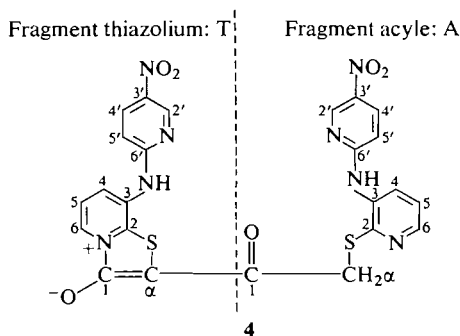
Composé	Carbone											
	2	3	4	5	6	2'	3'	4'	5'	6'	α	1
1	154.7	137.0	134.7	120.3	147.1	146.4	132.3	133.3	109.1	160.7	31.96	171.04
4 Fragment A	155.2	136.9	134.4	120.0	146.8	146.2	132.3	133.2	108.9	160.6	37.5	185.7
Fragment T	155.8*	138.5*	128.5	120.7	133.7†	145.3	134.8	131.0†	111.4	158.8	94.9	170.6 ^b

NOTE: Solvant DMSO- d_6 . Température 35°C pour **1**, 80°C pour **4**. Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Varian XL 100. Déplacements chimiques en δ par rapport au TMS. Le spectre de **1**, totalement couplé avec les hydrogènes, a demandé 103.881 transients, le temps d'acquisition fut 0.533 s, la largeur du spectre était 7500 Hz. Le spectre de **4**, avec couplage partiel des hydrogènes, demandait 52.861 transients dans les mêmes conditions.

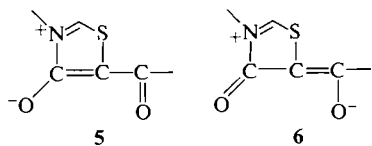
Les attributions des carbones marqués (non fixés à un hydrogène) ou † (carbones fixés à un hydrogène) peuvent être inversés.

^bCe carbone ne fut observé qu'après l'addition d'acétylacétonate de chrome(III) et l'emploi d'un champs faible d'irradiation des hydrogènes.

mercaptoacétique est absent. Cette fonction acide est donc engagée dans une liaison où le carbonyle subsiste et d'autre part l'enchaînement entre les deux fragments du "dimère" se fait en toute logique sur le carbone α du thiazolium étant donné que seuls les produits **1** possédant cette position libre donnent lieu à la formation d'un tel produit secondaire. Nous pouvons donc dès à présent proposer la structure **4** pour le JJC 164.



La divergence entre le déplacement chimique des protons de **3** et de **4** pour ce qui est de la partie pyridinique *ortho* disubstituée T, serait expliquable par une mésomérie du type **5**, **6** où la délocalisation



de la charge négative sur l'oxygène du groupe alkyle accentue la charge positive sur l'azote. Ceci peut être responsable d'un déplacement vers les champs faibles, plus prononcé pour les protons de la pyridine-2,3 disubstituée T de **4** que pour les protons de la pyridine-2,3 disubstituée de **3** (10-12).

D'un point de vue chimique, la formation de ce composé peut être considéré comme une condensation apparentée à celle de Friedel et Crafts. Cette condensation se fait entre deux molécules de pyridothiazolium **3**. Il est en effet possible de préparer **4** en mettant en oeuvre le pyridothiazolium **3** seul.

Comme l'instabilité thermique du produit rendait impossible la détermination du poids moléculaire par spectrométrie de masse, il nous a paru prudent de corroborer la structure proposée par spectrométrie de rmn du ^{13}C (tableau 2). Nous trouvons comme prévu 24 carbones dont 11 ne portent pas d'hydrogène. Si ce n'est le pic à 185.7 ppm attribuable à un groupement carbonyle, on constate une coïncidence totale d'une part entre les déplacements chimiques des carbones de **1** et de 11 des carbones de **4** et d'autre part, entre les couplages résiduels de ces 11 carbones en irradiant "off-resonance" les hydrogènes de **1** et **4**. Il est de ce fait intéressant d'attribuer les résonances de l'acide **1** et de transférer ensuite ces attributions à **4**. Les déplacements chimiques et tous les couplages $J_{^{13}\text{C},\text{H}}$ de la pyridine sont connus (13, 14). Une première classification ou attribution partielle est possible en admettant une additivité des effets de substituant sur les déplacements chimiques, semblables en série benzénique et en série pyridinique (15b), $-\text{NO}_2$ (15a), $-\text{NHR}$ (15a), $-\text{SCH}_3$ (16).

L'attribution non équivoque est possible grâce à un spectre ^{13}C pris sans découplage des hydrogènes. On sait que les substituants influencent les couplages $J_{^{13}\text{C},\text{H}}$ (17-20). Une étude très poussée a été publiée récemment (21). Nous retiendrons de ces travaux qu'un substituant électronégatif diminue le couplage $^3J_{^{13}\text{C},\text{H}}$ dans l'unité $\text{C}=\text{C}(\text{X})-\text{C}-\text{H}$ et que le couplage $^3J_{^{13}\text{C},\text{H}}$ dans l'unité $\text{X}-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$ est plus grande pour $\text{X} = \text{NO}_2$ que pour $\text{X} = \text{NH}_2$. L'application de ces critères permet de discriminer C(2') de C(6), C(4) de C(4') et C(3) de C(3'). C(2) est identifié grâce à un couplage triplet avec les deux hydrogènes du groupe $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-$. Nous n'avons pas observé de couplage avec le proton fixé sur l'azote, ni avec l'azote.

Il n'a pas été possible d'enregistrer un spectre satisfaisant de **4** totalement couplé avec les hydrogènes, la perte d'effet nOe et la solubilité réduite de **4** dépassaient les possibilités du spectromètre. Néanmoins, les couplages résiduels observés en irradiant "off-resonance" les hydrogènes, laissent déjà percer les plus importants des $J_{^{13}\text{C},\text{H}}$. Il est

ainsi possible d'attribuer avec confiance les carbones 5', 5, 2', 6' du fragment de 4T. Il reste encore à identifier trois carbones directement liés à un atome d'hydrogène, dont seulement un appartient à un cycle nitropyridinique. Il faut constater que les déplacements chimiques de ces carbones protonés se trouvent en moyenne vers les champs forts en comparaison avec 1. Il est connu que la protonation de la pyridine a pour résultat des changements importants dans les déplacements chimiques, un effet paramagnétique étant observé pour C(3) en C(4), un effet diamagnétique pour C(2) (22, 23). La quaternisation de la pyridine entraîne des changements semblables (24, 25).

Parmi les cinq carbones non identifiés non porteurs d'hydrogène, il y en a deux qui se trouvent en dehors de la région normale des carbones aromatiques l'un à $\delta = 95$, l'autre à $\delta = 170$. L'analogie avec la forme énolique de l'acétylacétone et ses sels métalliques est frappante (15*c* et *d*). L'observation de ces deux fréquences nous fournit donc la preuve la plus directe du cycle pyridothiazolium.

1. J. C. JAMOULLE et C. L. LAPIÈRE. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **34**, 939 (1976).
2. J. C. JAMOULLE. Thèse de doctorat en Sciences pharmaceutiques, Liège, 1977.
3. D. HADZI. *Microwave Spectrosc.* **14**, 435 (1965).
4. R. L. LICHTER et J. D. ROBERTS. *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5218 (1971).
5. H. J. BERNSTEIN, J. A. POPLE et W. G. SCHNEIDER. *Can. J. Chem.* **35**, 1487 (1957).
6. P. F. COX. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 380 (1963).
7. W. BRÜGEL. *Z. Elektrochem.* **66**, 159 (1962).
8. J. B. MERRY et J. H. GOLDSTEIN. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5560 (1966).
9. T. J. BATTERHAM. *NMR spectra of simple heterocycles*. Wiley-Interscience, New York, NY, 1973. Chapt. 2, I.
10. T. SCHAEFER et W. G. SCHNEIDER. *Can. J. Chem.* **41**, 966 (1963).
11. S. CASTELLANO, H. GUNTHER et S. EBERSOLE. *J. Phys. Chem.* **69**, 4166 (1965).
12. H. GÜNTHER et S. CASTELLANO. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **70**, 913 (1966).
13. P. C. LAUTERBUR. *J. Chem. Phys.* **43**, 360 (1965).
14. M. HANSEN et H. J. JAKOBSEN. *J. Magn. Reson.* **10**, 74 (1973).
15. J. B. STOTHERS. *Carbon-13 NMR spectroscopy*. Academic Press, New York, NY, 1972. (a) p. 197; (b) p. 252; (c) p. 215; (d) p. 288.
16. G. W. BUCHANAN, R. ZAMORA et D. E. CLARKE. *Can. J. Chem.* **52**, 3895 (1974).
17. A. R. TARPLEY et J. H. GOLDSTEIN. *J. Phys. Chem.* **76**, 515 (1972).
18. A. R. TARPLEY et J. H. GOLDSTEIN. *J. Mol. Spectrosc.* **37**, 432 (1971); **39**, 275 (1971).
19. Y. TAKEUCHI et K. DENNIS. *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3657 (1974).
20. C.-J. CHANG. *J. Org. Chem.* **41**, 1881 (1976).
21. L. ERNST, V. WRAY, V. A. CHERTKOV et N. M. SERGEYEV. *J. Magn. Reson.* **25**, 123 (1977).
22. R. J. PUGMIRE et D. M. GRANT. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 697 (1968).
23. H. H. MANTSCH et I. C. P. SMITH. *Can. J. Chem.* **51**, 1384 (1973).
24. J. A. LEPOIVRE, R. A. DOMMISSE et F. C. ALDERWEIRELDT. *Org. Magn. Reson.* **7**, 422 (1975).
25. P. VAN DE WEIJER et C. MOHAN. *Org. Magn. Reson.* **9**, 53 (1977).