

SYNTHÈSE DE BENZO (1) THIENO [2,3-d] PYRIMIDINES ET DE BENZO (1) THIENO [3,2-d] PYRIMIDINES

M. ROBBA, P. TOUZOT et R.M. RIQUELME

LABORATOIRE DE PHARMACIE CHIMIQUE. U.E.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES.  
1, rue Vaubénard 14.000 - CAEN.

(Received in France 26 September 1972; received in UK for publication 29 September 1972)

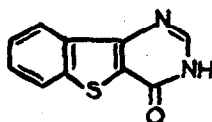
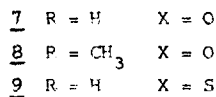
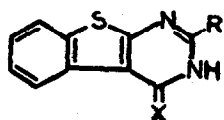
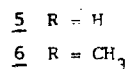
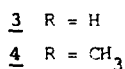
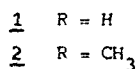
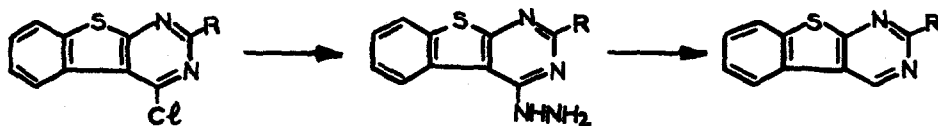
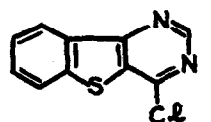
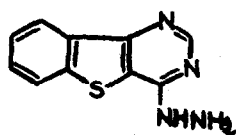
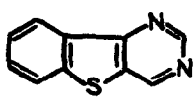
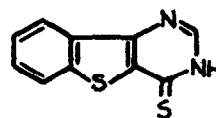
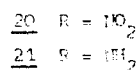
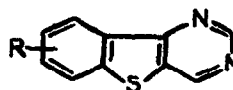
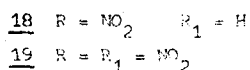
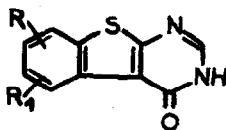
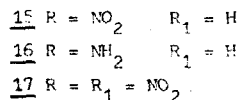
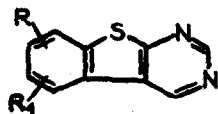
Alors que les benzo (1) thiéno [2,3-d] pyrimidines ont déjà fait l'objet de quelques travaux (1) (2), les benzo (1) thiéno [3,2-d] pyrimidines sont restées inexploitées et nous n'avons relevé à leur sujet qu'une seule publication (3). L'accès vers ces hétérocycles a été ouvert avec la mise en oeuvre de la méthode de synthèse des quinazolones selon NIEMENTOWSKI (4) dans laquelle le cycle pyrimidinique est constitué par la cyclisation de l'acide anthranilique avec une amide aliphatique.

Les esters benzothiophéniques aminés nécessaires sont préparés soit par la méthode de GEWALD (1) dans le cas de l'amino-2 carbéthoxy-3 benzothiophène, soit par la méthode de CARRINGTON, CLARKE et SCROWSTON (5) dans le cas de l'amino-3 carbéthoxy-2 benzothiophène. La cyclisation de ce dernier est assurée par chauffage au reflux dans la formamide pour donner la dihydro-3,4 oxo-4 benzothiéno [3,2-d] pyrimidine 10, F 290° (éthanol), spectre de RMN (DMSO) : H<sub>2</sub> à 8,37 ppm, NH à 12,60 ppm, H<sub>6</sub> et H<sub>9</sub> à 8,20 ppm, H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub> à 7,70 ppm. Les groupements lactames des benzothiéno-pyrimidones 7, 8 et 10 peuvent être éliminés par chlorodéshydroxylation avec l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine pour aboutir à des chloro-benzothiéno-pyrimidines : chloro-4 benzothiéno [2,3-d] pyrimidine 1, F 135° (acétone), spectre de RMN (CD Cl<sub>3</sub>) H<sub>2</sub> à 8,87 ppm, H benzéniques à 7,57, 7,85 et 8,63 ppm; chloro-4 méthyl-2 benzothiéno [2,3-d] pyrimidine 2, F 146° (acétone), spectre de RMN (CD Cl<sub>3</sub>) : CH<sub>3</sub> à 2,87 ppm H benzéniques à 7,58, 7,90 et 8,67 ppm; chloro-4 benzothiéno [3,2-d] pyrimidine 11, F 138° (acétone), spectre de RMN (DMSO) H<sub>2</sub> à 9,11 ppm, H benzéniques à 7,74 et 8,30 ppm.

La déshalogénéation des chlorobenzothiéno-pyrimidines 1, 2 et 11 est réalisable par une voie indirecte consistant en une réaction avec l'hydrazine et en une oxydation des hydrazinobenzothiéno-pyrimidines obtenues. L'attaque avec l'hydrazine, qui est faite au cours d'un chauffage au reflux dans l'éthanol, conduit aux dérivés suivants : hydrazino-4 benzothiéno [2,3-d] pyrimidine 3 F 248° (éthanol), spectre IR  $\nu$  (NH) = 1560, 3160 et 3270 cm<sup>-1</sup>; hydrazino-4 méthyl-2 benzothiéno [2,3-d] pyrimidine 4, F 227° (éthanol), spectre IR  $\nu$  (NH) = 1560 et 3150 cm<sup>-1</sup>; hydrazino-4 benzothiéno [3,2-d] pyrimidine 12 F 300° (éthanol), spectre IR,  $\nu$  (NH) = 1655, 3180 et 3330 cm<sup>-1</sup>, spectre de RMN (DMSO) : H<sub>2</sub> à 8,50 ppm NH à 4,92 et 9,06 ppm, H benzéniques à 7,64, 8,06 et 8,33 ppm. L'élimination des groupements hydrazinés qui est faite ensuite par oxydation selon ALBERT et CATTERAL (6), consiste à faire passer un courant d'oxygène dans une solution éthanolique de l'hydrazino benzothiéno-pyrimidine en présence d'éthylate de sodium. On aboutit aux hétérocycles suivants : benzothiéno [2,3-d] pyrimidine, 5 F 130° (éther), spectre IR, bandes principales à 1570, 1415, 1270, 770 et 745 cm<sup>-1</sup>; spectre de RMN (CD Cl<sub>3</sub>) H<sub>2</sub> à 9,19 ppm, H<sub>4</sub> à 9,34 ppm, H benzéniques à 7,60, 7,90 et 8,15 ppm; monoiodométhylate, F 292° (acétone)

méthyl-2 benzothiéno [2,3-d]pyrimidine 6, F 115° (isopropanol), spectre de RMN (DMSO), CH<sub>3</sub> à 2,76 ppm H<sub>4</sub> à 9,56 ppm, H benzéniques à 7,61, 8,07 et 8,41 ppm et benzothiéno [3,2-d] pyrimidine 13, F 144° (isopropanol), spectre IR, bandes principales à 1600, 1550, 1195, 1035 et 755 cm<sup>-1</sup>; spectre de RMN (DMSO), H<sub>2</sub> à 9,33 ppm, H<sub>4</sub> à 9,60 ppm, H benzéniques à 7,75, 8,20 et 8,52 ppm; monoiodométhylate, F 260° (acétone).

L'addition réversible d'une molécule d'eau au niveau de la double liaison 3-4 des quinazolines, désignée sous le nom d'hydratation covalente, a été mise en évidence par ALBERT<sup>(7)</sup>. Une étude préliminaire effectuée en RMN sur la benzothiénoypyrimidine 5 n'a pas permis de mettre en évidence l'existence de formes d'hydratation covalente.

1011121314

Les benzothiényrimidine-thiones-4 sont accessibles par réaction des chlorobenzothiényrimidines avec la thiourée dans l'éthanol au reflux: benzothiéno [2,3-d] pyrimidine-thione 9 F 280° (éthanol), spectre de RMN (DMSO) H<sub>2</sub> à 8,45 ppm, H benzéniques à 7,66, 8,13 et 9,63 ppm, NH à 14,36 ppm; benzothiéno [3,2-d] pyrimidine-thione 14, F 300° (éthanol), spectre de RMN (DMSO): H<sub>2</sub> à 8,53 ppm, H benzéniques à 7,70 et 8,25 ppm, NH à 14,53 ppm.

Les benzothiényrimidines 5 et 13 ainsi que la benzothiényrimidone 7 se prêtent à des réactions de mono- et de dinitration au niveau de l'homocycle.

L'étude des spectres de RMN révèle l'introduction du premier groupement nitré sur le sommet 7 ou 8 du dérivé 13 et sur le sommet 6 ou 7 des dérivés 5 et 7; chez ces derniers un second groupement peut être fixé en méta par rapport au premier. La structure exacte de ces dérivés sera déterminée ultérieurement. L'acide nitrique à -30° fournit les nitrobenzothiényrimidines 15, F 245° (dioxanne) et 20, F 225° (dioxanne) ainsi que la nitrobenzothiényrimidone 18, F > 260° (dioxanne). La dinitrobenzothiényrimidine 17, F 215° (dioxanne) est obtenue avec l'acide nitrique à 60° tandis que la dinitrobenzothiényrimidone 19, F > 260° (dioxanne) se forme dès 0°.

La réduction des nitrobenzothiényrimidines 15 et 20, qui est réalisable avec l'hydrazine et le nickel de RANEY conduit aux aminobenzothiényrimidines 16, F 235° (éthanol), spectre IR  $\nu$  (NH) à 1640, 3185, 3300 et 3440 et 21, F 218° (éthanol), spectre IR  $\nu$  (NH) à 1650, 3180 et 3350 cm<sup>-1</sup>. Les microanalyses élémentaires des dérivés décrits ont donné des résultats en accord avec les pourcentages théoriques. Les résultats expérimentaux seront publiés ailleurs.

- (1) K. GEWALD et G. NEUMANN, Chem. Ber. 99, 1507, 1968.
- (2) E. SCHWEIZER, P. SCHMIDT et K. EICHENBERGER, GER. OFFEN. 1.934.172 (Cl. C O 7 d) 22 Janvier 1970.
- (3) A.I. TRAVIN et O.Y. MAGIDSON, Khim. Geterotsikl. Soedin 77, 1967 (1).
- (4) V. NIEMENTOWSKI, J. Prakt. Chem. 51, 564, 1895.
- (5) D.E.L. CARRINGTON, K. CLARKE et R.M. SCROWSTON, J. Chem. Soc. (C) 3903, 1971.
- (6) A. ALBERT et G. CATTERAL, J. Chem. Soc. (C) 1533, 1967.
- (7) A. ALBERT, D.J. BROWN et H.C.S. WOOD, J. Chem. Soc. 3832, 1954.