

THIÉNOPYRIMIDINES—II

ETUDE DE LA THIÉNO [3.2-*d*] PYRIMIDINE ET DE QUELQUES DÉRIVÉS

M. ROBBA, J.-M. LECOMTE* et M. CUGNON DE SÉVRI-COURT

Laboratoire de chimie. Ecole Polytechnique, 17 rue Descartes, Paris 5e

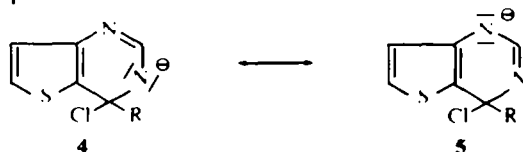
(Received in France 9 September 1970; Received in the UK for publication 17 September 1970)

Résumé—Les réactions de substitution nucléophile de la chloro-4 thiéno [3.2-*d*] pyrimidine sont étudiées. La thiéno [3.2-*d*] pyrimidine est synthétisée par réduction catalytique de la chloro-4 thiéno [3.2-*d*] pyrimidine et par oxydation de l'hydrazino-4 thiéno [3.2-*d*] pyrimidine. Les réactions de substitution électrophile faites sur l'hétérocycle autorisent l'introduction de substituants en position 7. Les spectres de RMN des dérivés obtenus sont étudiés.

Abstract—The nucleophilic substitution of 4-chloro thieno [3.2-*d*] pyrimidine has been studied. The synthesis of thieno [3.2-*d*] pyrimidine was made via catalytic reduction of the 4-chloro thieno [3.2-*d*] pyrimidine and by oxidation of the 4-hydrazino thieno [3.2-*d*] pyrimidine. Electrophilic substitution of thieno [3.2-*d*] pyrimidine yielded derivatives bearing substituents at C-7. NMR spectral data are given for various thieno [3.2-*d*] pyrimidines, and the structures assigned to the new compounds are consistent with the spectral data.

POURSUIVANT l'étude des thiénoypyrimidines,¹ nous avons réalisé la synthèse de dérivés de substitution en 4 de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine I. Comme nous l'avons indiqué dans des communications préliminaires,^{2,3} ces dérivés sont obtenus au moyen de réactions de substitution nucléophile faites sur la chloro-4 thiéno [3.2-*d*] pyrimidine 2 résultant de l'halogénodéshydroxylation de l'oxo-4-dihydro-3,4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine 3. Par ailleurs, les réactions de substitution électrophile effectuées sur la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine 1 obtenue à partir de la chloro-4 thiéno [3.2-*d*] pyrimidine 2 ou de l'hydrazino-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine 12 autorisent l'introduction de substituants en position 7 sur l'hétérocycle thiéno [3.2-*d*] pyrimidines.

L'étude des réactions de substitution nucléophile de la chloro-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine 2 révèle une réactivité analogue à celle des chloroquinazolines et en particulier à celle de la chloro-4-quinazoline. Les effets électro-attracteurs de l'atome de chlore et des azotes pyrimidiniques se conjuguent pour affaiblir la densité électronique du carbone 4. De plus, comme dans le cas de la chloro-4-quinazoline, les déplacements nucléophiles sont facilités par l'influence stabilisatrice de formes mésomères telles que 4 et 5 au cours de l'état de transition :



* Ce mémoire constitue une partie d'un travail de thèse destiné à être présenté devant la Faculté des Sciences de Paris par Jeanne-Marie Lecomte pour l'obtention du grade de Docteur ès Sciences.

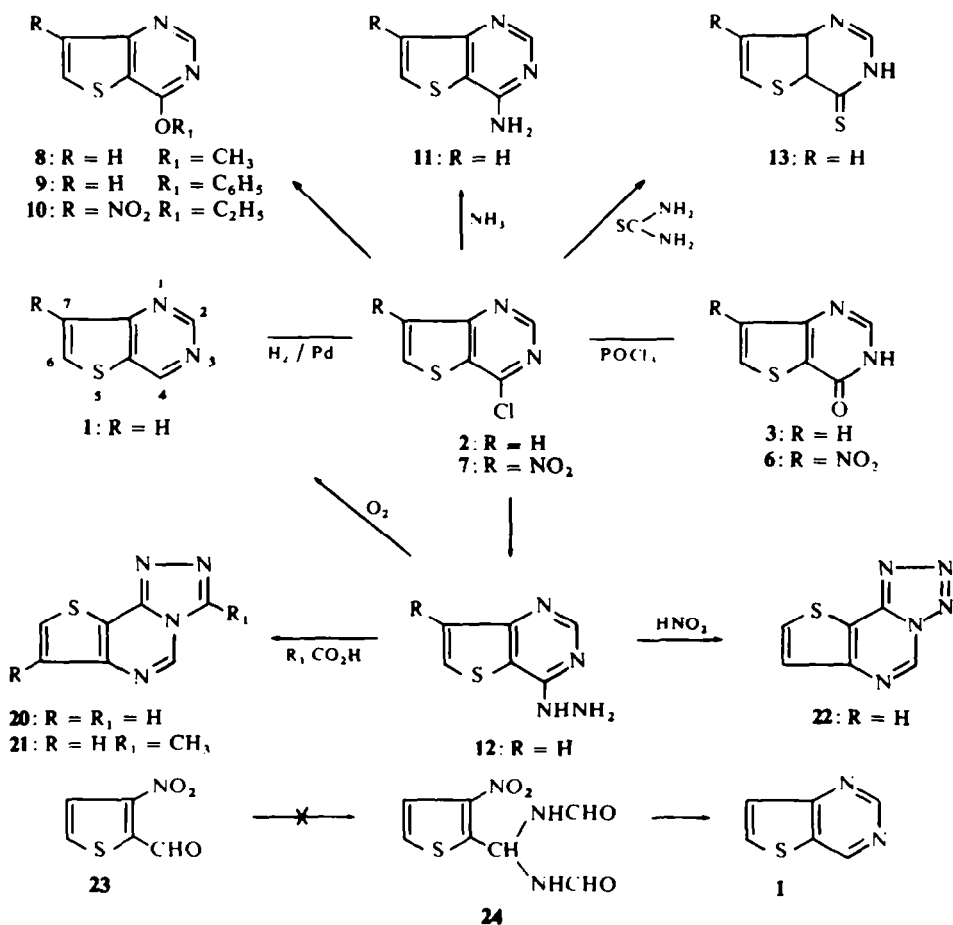
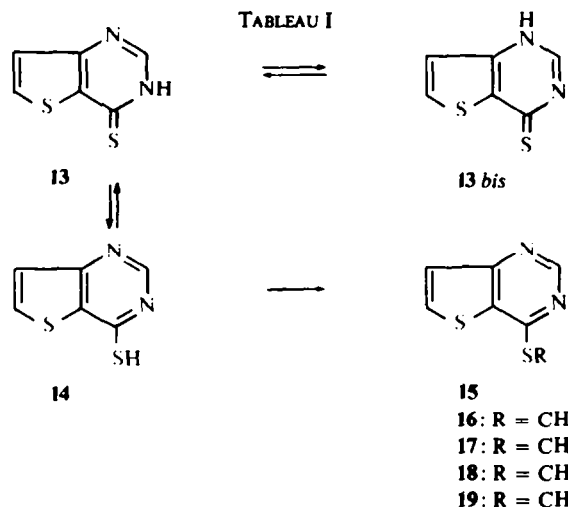
Les réactions de substitution nucléophile de la chloro-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **2** permettent d'introduire des groupements variés sur le cycle pyrimidinique et de réaliser la synthèse d'alcoxythiénopyrimidines, d'aryloxythiénopyrimidines, d'aminothiénopyrimidines, d'hydrazinothiénopyrimidines et de mercaptothiénopyrimidines. La méthoxy-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **8** est obtenue après 8 h de chauffage avec le méthylate de sodium dans le méthanol au reflux et la phénoxy-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **9** après 3 h de chauffage à 100° avec le phénate de sodium en solution dans le phénol. La synthèse de l'amino-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **11** exige des conditions plus fortes: chauffage pendant 4 h à 100° en autoclave avec une solution méthanolique saturée d'ammoniac. La réaction fournit un produit secondaire qui est la méthoxy-4 thiénoypyrimidine **8**.

Il faut remarquer que la présence sur le cycle thiophénique d'un groupement nitré en position 7, favorise les attaques nucléophiles. Alors que la chloro-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine doit être chauffée pendant une heure avec les alcoolates de sodium pour fournir les alcoxy-4 thiénoypyrimidines,⁴ la chloro-4 nitro-7-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **7** donne l'éthoxy-4-nitro-7-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **10** par simple cristallisation dans l'éthanol. C'est une preuve de la bonne transmission des effets électroniques entre les sommets 4 et 7 de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine.

L'attaque de la chloro-4-thiénopyrimidine par l'hydrazine aboutit à l'hydrazino-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **12** et celle par la thiourée selon la technique de Polonovski et Schmitt⁵ à la thioxo-4-dihydro-3,4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **13**, les deux réactions s'effectuant par chauffage au reflux de l'éthanol. La thione **13** qui a déjà été synthétisée par action du pentasulfure de phosphore sur l'oxo-4-dihydro-3,4 thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **3**⁴ présente la tautomérie thiolactame-thiolactime (structures **13**, **13 bis** et **14**). L'étude des spectres IR et de RMN révèle la prépondérance des formes dihydrothiénopyrimidine-thiones **13** ou **13 bis** au profit de la forme mercaptothiénopyrimidine **14**. Le spectre IR, effectué dans le KBr, ne montre pas de bande thiol vers 2550-2600 cm⁻¹ alors qu'on relève une très forte bande thione à 1260 cm⁻¹. Le spectre de RMN est également en faveur des formes thiones. On y observe, comme dans l'oxo-4-dihydro-3,4 thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **3** un blindage important du proton H₂: la différence entre le déplacement chimique du proton H₂ de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine ($\delta_{H_2} = 9.22$ ppm) et celui du proton analogue de la thione ($\delta_{H_2} = 8.32$ ppm) est de 0.90 ppm.

Au cours des réactions de substitution électrophile effectuées sur la thioxo-4-dihydro-3,4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **13** l'équilibre est déplacé en faveur de la forme thiolactime **14** pour aboutir à des thiénoypyrimidines S-substituées **15** dont les déplacements chimiques du proton H₂ sont proches de celui du proton analogue de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine (δ_{H_2} voisins de 9 ppm, voir Tableau 3). Par ailleurs, les spectres IR des dérivés obtenus ne présentent plus la bande thione. La méthylmercapto-4-thiénopyrimidine **16**, la benzylmercapto-4-thiénopyrimidine **17** et la carboxyméthylmercapto-4-thiénopyrimidine **18** sont préparées par chauffage de la thione **13** dans l'éthanol au reflux en présence d'éthylate de sodium et respectivement avec le sulfate de diméthyle, le chlorure de benzyle et l'acide monochloracétique. La β -cyanoéthylmercapto-4-thiénopyrimidine **19** est obtenue par chauffage dans l'acrylonitrile à 80° en présence d'hydroxyde de N-benzyl N,N,N-triméthylammonium.

L'hydrazino-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **12** offre la possibilité d'accoler un cycle



azoté supplémentaire à l'hétérocycle. Engagée dans des réactions d'acylation avec l'acide formique et avec l'acide acétique au reflux, elle conduit respectivement à la s-triazolo [1.2-*c*] thiéno [2.3-*e*] pyrimidine **20** et à la méthyl-4-s-triazolo [1.2-*c*] thiéno [2.3-*e*] pyrimidine **21**. La réaction de l'hydrazine **12** avec le nitrite de sodium en solution dans l'acide acétique conduit à un dérivé pouvant présenter la structure d'un azide ou une structure tétrazolique. A l'état solide il présente la structure tétrazolo [1.5-*c*] thiéno [2.3-*e*] pyrimidine **22**. En effet, son spectre IR, effectué dans le nujol, ne présente pas la bande d'absorption caractéristique du groupement azide vers 2100–2200 cm^{-1} .

La grande réactivité de la chloro-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **2** permet enfin d'accéder à l'hétérocycle fondamental, la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **1** soit par voie directe, soit par voie indirecte par l'intermédiaire de l'hydrazino-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **12**.

La méthode directe consiste en une déshalogénéation de la chloro-4 thiénoypyrimidine par hydrogénation catalytique à la température ambiante et sous pression ordinaire en présence de charbon palladié à 10%.

Remarquons que la déshalogénéation catalytique de la chloro-4 bromo-7-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine nous a déjà permis d'obtenir la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **1**.

La seconde méthode consiste en une déshalogénéation indirecte de la chloro-4-thiénoypyrimidine **2** par l'intermédiaire de l'hydrazino-4-thiénoypyrimidine **12**. Les conditions de cette réaction de "déshydratation" ont été mises au point en série hétérocyclique par Albert et Catteral⁶ sur des hétérocycles azotés tels que la quino- léine, l'isoquinoléine, la phthalazine et la quinazoline. Dans notre cas les meilleurs rendements sont obtenus par passage d'un courant d'oxygène dans les solutions alcalines du dérivé hydraziné à la température ambiante. Ce procédé qui nous a déjà permis de synthétiser plusieurs hétérocycles: thiéno [2.3-*d*] pyridazine⁷ furo [2.3-*d*] pyridazine⁸ et thiéno [2.3-*d*] pyrimidine^{9,10} constitue également une très bonne méthode de synthèse de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine. Cette méthode présente par ailleurs l'avantage de permettre l'élimination sélective du chlore de la chloro-4-bromo-7-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine (l'hydrogénation catalytique provoque l'élimination du brome, ou des deux halogènes simultanément). Elle a ainsi rendu possible la détermination du lieu des attaques électrophiles sur la dihydro-3,4-oxo-4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine.

La thiéno [2.3-*d*] pyrimidine **1** se présente sous la forme de cristaux blancs à point de fusion assez bas ($F = 83^\circ$); elle est stable et sublimable à 120° sous 0.5 mm; elle est cristallisable dans l'éther éthylique, soluble dans l'eau et les solvants organiques usuels. Elle se comporte comme un dérivé monobasique en donnant un monochlorhydrate, un mononitrate et un monoiodométhylate. Le chlorhydrate est très hygroscopique et cristallise avec une molécule d'eau qu'il n'a pas été possible d'éliminer au cours du séchage à 100° sous 0.5 mm. Nous essaierons de déterminer ultérieurement si cette particularité est liée au phénomène de l'hydratation covalente qui a été mis en évidence par Albert^{11,12} dans la quinazoline.

Il est à noter que les tentatives de synthèse de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine à partir du nitro-3-thénaldéhyde-2 **23**^{13–15} selon une méthode analogue à celle employée par Riedel pour la quinazoline^{16–19} n'ont pas abouti. Le procédé aurait consisté en une cyclisation réductrice du bisformamido nitro-3-thénaldéhyde-2 **24** mais les essais d'obtention de ce dérivé à partir du nitro-3-thénaldéhyde-2 ont échoué.

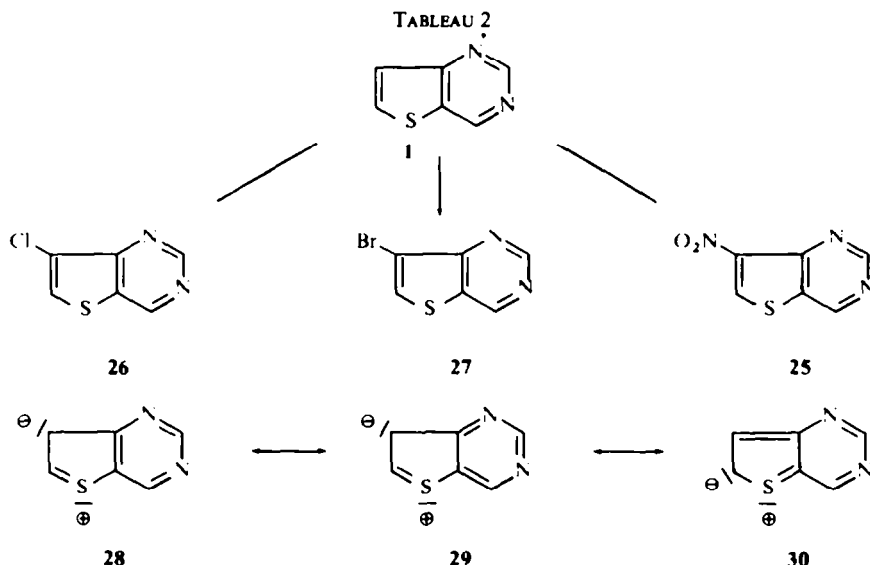
Etude des réactions de substitution électrophile de la thiéno [3.2-d] pyrimidine

La quinazoline se montre peu sensible aux réactions de substitution électrophile et seule la nitration a pu être réalisée avec succès: elle a conduit à la nitro-6 quinazoline.^{20,21} Par contre la thiéno [3.2-d] pyrimidine semble plus réactive et elle donne des résultats positifs non seulement dans la nitration mais également dans les halogénations, chloration et bromation. Il est ainsi possible d'introduire directement des substituants sur le cycle thiophénique.

La nitration de la thiéno [3.2-d] pyrimidine au moyen de l'acide nitrique fumant dans l'acide sulfurique à 60° conduit à la nitro-7-thiéno [3.2-d] pyrimidine **25**. La chloration est effectuée par chauffage à 100° avec une solution de chlore dans l'acide acétique et elle fournit la chloro-7-thiéno [3.2-d] pyrimidine **26**. Essayée avec la N-bromosuccinimide dans le benzène, au reflux, la bromation n'a pas donné de résultats. Par contre, le chauffage avec le brome dans le tétrachlorure de carbone au reflux donne la bromo-7-thiéno [3.2-d] pyrimidine **27**.

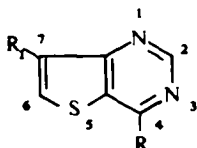
Les autres réactions de substitution électrophile essayées ont échoué: iodation (avec l'iode en présence d'oxyde mercurique), sulfonation (avec la chlorhydrine sulfurique) et réaction de Friedel-Crafts (avec l'anhydride acétique et l'acide phosphorique à 120°).

La détermination du lieu d'attaque des réactions de substitution électrophile a été déduite de l'étude des spectres de RMN. La thiéno [3.2-d] pyrimidine présente en plus du couplage AB thiophénique un couplage lointain entre le proton thiophénique 7 et le proton pyrimidinique 4. La disparition du couplage AB thiophénique dans le spectre des dérivés de substitution électrophile ainsi que la disparition du couplage intercycle permettent d'affirmer que les substituants se trouvent fixés sur le sommet 7.



Si l'on considère les différentes formes ioniques intéressant le cycle thiophénique, on peut remarquer qu'il existe deux structures présentant une charge négative en 7 (formes **28** et **29**) alors qu'il n'existe qu'une seule structure possédant une charge

négative en 6 (forme 30). De plus, la formation de cette dernière exige une interaction de résonance entre les cycles thiophénique et pyrimidinique alors que pour les structures 28 et 29 seule la résonance du thiophène intervient. On peut donc admettre comme hypothèse que l'orientation des réactions de substitution électrophile est en accord avec la prépondérance des formes mésomères de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine chargées négativement sur le sommet 7.

TABLEAU 3. PARAMÈTRES RMN RELATIFS AUX PROTONS DES THIÉNO [3.2-*d*] PYRIMIDINES

R	R ₁	δH ₂	δH ₄	δH ₆	δH ₇	δ autres protons	constantes de couplage	solvant
H	H	9.24 (S)	9.31 (D)	8.05 (D)	7.58 (Q)		JH ₆ H ₇ : 5.60 JH ₄ H ₇ : 0.72	CDCl ₃
H	H	9.22 (S)	9.59 (D)	8.55 (D)	7.68 (Q)		JH ₆ H ₇ : 5.48 JH ₄ H ₇ : 0.72	DMSO-d ₆
Cl	H	9.00 (S)		8.01 (D)	7.57 (D)		JH ₆ H ₇ : 5.60	CDCl ₃
Cl	H	9.09 (S)		8.64 (D)	7.78 (D)		JH ₆ H ₇ : 5.34	DMSO-d ₆
Br	H	8.96 (S)		8.10 (D)	7.65 (D)		JH ₆ H ₇ : 5.58	CDCl ₃
H	Cl	9.29 (S)	9.33 (S)	7.90 (S)				CDCl ₃
H	Br	9.30 (S)	9.36 (S)	8.05 (S)				CDCl ₃
H	Br	9.30 (S)	9.62 (S)	8.70 (S)				DMSO-d ₆
H	NO ₂	9.39 (S)	9.48 (S)	9.11 (S)				CDCl ₃
H	NO ₂	9.36 (S)	9.69 (S)	9.66 (S)				DMSO-d ₆
Cl	Br	9.06 (S)		8.69 (S)				DMSO-d ₆
Br	Br	9.12 (S)		8.80 (S)				DMSO-d ₆
OCH ₃	H	8.75 (S)		7.81 (D)	7.45 (D)	CH ₃ : 4.17	JH ₆ H ₇ : 5.47	CDCl ₃

Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en parties par million par rapport au TMS. Les constantes de couplages (J) sont données en Hz. Structure des signaux: S = singulet, D = doublet, Q = quadruplet.

Spectres de RMN

Spectre de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine.

Le spectre de RMN est analysable au premier ordre et les attributions des signaux de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine ont pu être effectuées par comparaison avec les spectres du thiophène^{22, 23} de la pyrimidine^{24, 25} et de la quinazoline.²⁶

Le spectre devrait se présenter sous la forme de deux systèmes AB, l'un pour les protons thiophéniques et l'autre pour les protons pyrimidiniques. Les signaux situés vers les champs les plus forts (8.05 et 7.58 ppm dans CDCl₃) sont attribuables aux protons 6 et 7: la valeur de leur constante de couplage (J = 5.60 Hz) est voisine de celle des protons thiophéniques 2 et 3. Par contre, les protons pyrimidiniques 2 et 4 situés vers des champs plus faibles (9.24 et 9.31 ppm dans CDCl₃) ne présentent pas de couplage à la limite de résolution de l'appareil. On sait que les couplages méta sont en général anormalement bas quand les deux protons sont séparés par un azote cyclique (J H₂H₆ = 0.4 Hz dans la pyridine²⁷). Cependant le couplage apparaît dans le cas de l'iodométhylate de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine (J H₂H₄ = 1.50 Hz).

L'apparition de ce couplage constitue avec le déblindage des deux protons pyrimidiniques ($\Delta\delta H_2 = +0.46$ ppm et $\Delta\delta H_4 = +0.70$ ppm), une preuve de la quaternarisation de l'hétérocycle au niveau de l'azote en 3.

L'examen de la structure fine du spectre révèle un couplage supplémentaire intercycle entre un proton thiophénique et un proton pyrimidinique ($J = 0.72$ Hz). Les arguments suivants permettent d'affirmer que ce couplage intervient entre les protons 4 et 7 :

(1) Des couplages analogues entre protons séparés par cinq liaisons ont été observés dans des hétérocycles bicycliques tels que le benzofuranne et le benzothiophène.²⁸ L'existence de ces couplages à longue distance exige une condition stéréospécifique, la configuration *trans-trans* coplanaire entre les protons couplés, condition qui est remplie dans le cas des protons 4 et 7 de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine.

(2) le couplage n'est observé que lorsque les sommets 4 et 7 de l'hétérocycle sont libres et il n'existe pas dans les dérivés monosubstitués en 4 ou en 7.

L'existence du couplage intercycle dans la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine a deux conséquences importantes :

1. elle autorise l'assignation exacte des quatre protons et en particulier la distinction des deux protons pyrimidiniques qui serait très aléatoire autrement, à cause des valeurs très proches de leurs déplacements chimiques. Le doublet à 9.31 ppm peut être attribué sans ambiguïté au proton 4 et le singulet à 9.24 ppm au proton 2. Le pic de ce dernier est plus large que celui du proton 4, élargissement qui semble dû à l'influence du moment quadrupolaire des deux azotes adjacents ainsi qu'au couplage non résolu avec le proton 4. De même, le proton 7 qui se présente sous la forme d'un quadruplet peut être distingué du proton 6 qui est un doublet.

2. L'existence du couplage intercycle autorise la détermination de la structure des dérivés de substitution résultant d'attaques directes de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine. Nous avons pu ainsi établir l'orientation des réactions de substitution électrophile (chloration, bromation et nitration). Les spectres des chloro-7-, bromo-7- et nitro-7-thiéno [3.2-*d*] pyrimidines sont très simplifiés et se présentent sous la forme de trois singulets. La disparition du couplage AB ortho indique une substitution sur le cycle thiophénique tandis que la disparition du couplage intercycle prouve une substitution sur le sommet 7 : ce couplage subsisterait en cas de substitution sur la position 6.

La comparaison du spectre de RMN de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine avec ceux du thiophène et de la pyrimidine montre au niveau du cycle thiophénique un déblindage des protons par rapport aux protons α et β thiophéniques. Le déblindage du proton 6 ($\Delta\delta = +0.75$ ppm) est plus fort que celui du proton 7 ($\Delta\delta = +0.50$ ppm). Au niveau du cycle pyrimidinique, il y a déblindage du proton 4 ($\Delta\delta = +0.70$ ppm) alors que le proton 2 n'est pas modifié. Ces déblindages qui sont dus à des effets de cycles réciproques entraînant une délocalisation accrue des électrons π soulignent le caractère aromatique de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine. On peut noter que le démasquage provoqué par le cycle benzénique sur les protons pyrimidiniques de la quinazoline est plus important ce qui est en accord avec le caractère aromatique plus fort du benzène par rapport au thiophène.

*Spectres des thiéno [3.2-*d*] pyrimidines substituées*

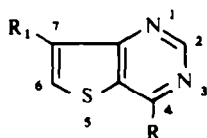
Les substituants introduits en position 4 et 7 sur la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine exercent une influence sur les déplacements chimiques de tous les protons. Le

groupement nitré en 7 exerce un très fort démasquage sur le proton 6 ($\Delta\delta = +0.96$ ppm) mais cet effet s'atténue au niveau des protons 4 ($\Delta\delta = +0.17$ ppm) et 2 ($\Delta\delta = +0.15$ ppm). Par contre avec les dérivés à substituants donneurs en position 4, l'influence reste importante sur les deux cycles. L'examen du tableau 4 où sont relevés les différences $\Delta\delta$ entre les déplacements chimiques des protons des thiéno [3.2-d] pyrimidines substituées en 4 et ceux des protons correspondants de l'hétérocycle fait ressortir les éléments suivants :

(1) le proton pyrimidinique 2 est plus fortement masqué que les protons thiophéniques et les influences subies se classent régulièrement dans l'ordre décroissant suivant :



TABLEAU 4. PARAMÈTRES RMN RELATIFS AUX PROTONS DES THIÉNO [3.2-d] PYRIMIDINES



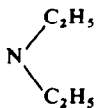

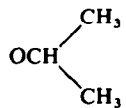
R	R ₁	δH_2	δH_6	δH_7	δ autres protons	constantes de couplage	solvant
OC ₂ H ₅	H	8.77 (S)	7.86 (D)	7.48 (D)	CH ₃ : 1.48 CH ₂ : 4.67	JH ₆ H ₇ : 5.52	CDCl ₃
	H	8.76 (S)	7.85 (D)	7.49 (D)	CH ₃ : 1.47 CH : 5.65	JH ₆ H ₇ : 5.59	CDCl ₃
NH ₂	H	8.48 (S)	8.16 (D)	7.42 (D)	NH ₂ : 7.42	JH ₆ H ₇ : 5.35	DMSO-d6
NHNH ₂	H	8.37 (S)	8.10 (D)	7.35 (D)	NH : 8.98 NH ₂ : 4.60	JH ₆ H ₇ : 5.68	DMSO-d6
NHNH ₂	Br	8.38 (S)	8.26 (S)		NH : 9.10 NH ₂ : 4.90		DMSO-d6
OC ₂ H ₅	NO ₂	9.55 (S)	8.95 (S)		CH ₃ : 1.48 CH ₂ : 4.69		DMSO-d6
	H	8.49 (S)	8.20 (D)	7.43 (D)	CH ₃ : 1.27 CH ₂ : 3.81	JH ₆ H ₇ : 5.62	DMSO-d6
	H	8.55 (S)	7.73 (D)	7.39 (D)	CH ₂ : 2.08 CH ₂ : 3.88	JH ₆ H ₇ : 5.96	CDCl ₃
SCH ₃	H	8.97 (S)	7.86 (D)	7.50 (D)	CH ₃ : 2.77	JH ₆ H ₇ : 5.51	CDCl ₃
SCH ₃	H	9.02 (S)	8.39 (D)	7.64 (D)	CH ₃ : 2.77	JH ₆ H ₇ : 5.53	DMSO-d6
SCH ₂ C ₆ H ₅	H	8.98 (S)	7.83 (D)	5.50 (D)	CH ₂ : 4.69 C ₆ H ₅ : 7.30	JH ₆ H ₇ : 5.58	CDCl ₃
SCH ₂ CO ₂ H	H	8.98 (S)	8.35 (D)	7.60 (D)	CH ₂ : 4.30 COOH : 7.95	JH ₆ H ₇ : 5.23	DMSO-d6
S(CH ₂) ₂ CN	H	8.83 (S)	8.29 (D)	7.47 (D)	CH ₂ α : 3.24 CH ₂ β : 4.83	JH ₆ H ₇ : 5.37	DMSO-d6

Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en parties par million par rapport au TMS. Les constantes de couplage sont données en Hertz. Structure des signaux : S = singulet, D = doublet.

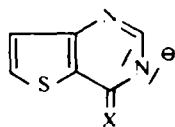
(2) Les groupements donneurs peuvent être classés d'après l'influence qu'ils exercent sur les déplacements chimiques dans l'ordre décroissant suivant : hydrazine > amine primaire > amines tertiaires > éther-oxydes > thio éthers.

L'étude comparée des spectres de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine et de quelques dérivés dans le chloroforme et le diméthylsulfoxyde deutérés révèle un effet de solvant important sur certains protons. Alors que le proton H₂ n'est pratiquement pas modifié, les autres protons sont influencés dans l'ordre décroissant suivant : H₆ > H₄ > H₇. Cet effet de solvant est assez important pour faciliter dans certains cas (nitro-7 thiénoypyrimidine par exemple) l'assignation exacte des protons.

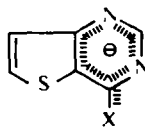
TABLEAU 5. INFLUENCE DES SUBSTITUANTS DONNEURS SUR LES DÉPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS 2, 6 ET 7, DES THIÉNO [3.2-*d*] PYRIMIDINES SUBSTITUÉES EN 4

Substituants	NHNH ₂	NH ₂			OCH ₃		OC ₂ H ₅	SCH ₃
ΔδH ₂	-0.85	-0.74	-0.73	-0.79	-0.49	-0.48	-0.47	-0.27
ΔδH ₆	-0.45	-0.39	-0.35	-0.32	-0.24	-0.20	-0.19	-0.19
ΔδH ₇	-0.33	-0.26	-0.25	-0.19	-0.13	-0.10	-0.09	-0.08

En comparant le spectre de la thiéno [3.2-*d*] pyrimidine à ceux de l'oxo-4 dihydro-3,4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **3** et de la thioxo-4 dihydro-3,4-thiéno [3.2-*d*] pyrimidine **13**, on relève peu de modifications des déplacements chimiques des protons 6 et 7 mais un masquage très important du proton 2 ($\Delta\delta = -0.90$ ppm environ) que nous avons également observé dans toutes les thiéno [3.2-*d*] pyrimidones N-3 substituées.¹



25: X = O, S



26: X = O, S

Au cours d'une étude comparée des spectres de RMN de pyrimidones-4, de pyrimidines-thiones-4 et de pyrimidines, Bauer *et al.*²⁹ ont observé un blindage analogue du proton 2 dans les pyrimidones-4 ainsi que dans les pyrimidines-thiones-4 et l'ont attribué à une diminution du caractère aromatique. Dans notre cas, le blindage du proton H₂ ne semble pas dû à une diminution de l'aromaticité de l'ensemble du système hétérocyclique puisque la thiénoypyrimidone **3** se prête aussi facilement que la thiénoypyrimidine **1** aux réactions de substitution électrophile.¹ On pourrait donc plutôt mettre en cause une diminution de l'effet de cycle au niveau du noyau pyrimidinique avec localisation des électrons sur certaines liaisons.

Une autre explication peut être trouvée dans l'existence de formes ioniques telles que **25** ou d'une façon plus générale, d'une structure prototropique tautomère telle que **26** si l'on admet, en accord avec Dewar³⁰ et comme l'a fait Gronowitz²⁴ pour

l'hydroxy-2 pyrimidine que l'hydrogène lactamique ou thiolactamique n'est pas localisé de façon définie sur le cycle pyrimidinique mais constitue un complexe π .

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne. Les spectres IR sont faits sur Unicam SP 100 et sur Perkin-Elmer 337. Les spectres de RMN sont enregistrés avec un spectromètre Varian A 60. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les paramètres RMN relatifs aux protons des thiéno (3,2-*d*) pyrimidines sont réunis dans les tableaux 3 et 4.

Methoxy-4 Thieno (3,2-*d*) Pyrimidine 8. Une solution de 1 g de chloro-4-thiéno (3,2-*d*) pyrimidine et de 0,24 g de méthylate de sodium dans 35 cm³ de méthanol anhydre est chauffée à reflux pendant 8 heures. Après évaporation à sec sous vide, le résidu est repris dans 30 cm³ d'eau et l'insoluble est essoré. On sèche et recristallise dans l'hexane. Aiguilles blanches, $F = 105^\circ$, solubles dans l'éther, le chloroforme et le méthanol, sublimables à 100° sous 0,5 mm. $p = 0,86$ g Rdt = 90%. (Analyse C₇H₆N₂OS. Calc: C, 50,58; H, 3,64; N, 16,86; S, 19,29; Tr: C, 50,76; H, 3,75; N, 16,74; S, 19,10%); Spectre IR (KBr) = bandes CH hétérocycliques à 3070 et 3085 cm⁻¹, bande C-O à 1110 cm⁻¹.

Phenoxy-4 Thieno (3,2-*d*) Pyrimidine 9. On dissout 0,135 g de sodium dans 10 g de phénol par chauffage pendant 10 min. à 100° . On ajoute 1 g de chloro-4-thiéno (3,2-*d*) pyrimidine puis on chauffe à 100° pendant 3 heures. Après refroidissement on dissout dans une solution aqueuse de soude à 5% et extrait au chloroforme. Le solvant est séché sur sulfate de sodium et éliminé. On obtient une huile qui cristallise. Cristaux blancs, $F = 62^\circ$, cristallisables dans l'eau, solubles dans l'hexane, l'acétone et l'éthanol. $p = 1$ g. Rdt = 75%. Analyse C₁₂H₈N₂OS. Calc: C, 63,14; H, 3,53; N, 12,27; S, 14,04. Tr: C, 63,37; H, 3,22; N, 12,51; S, 13,90%.

Amino-4 Thieno (3,2-*d*) Pyrimidine 11. Une solution de 1 g de Chloro-4-thiéno (3,2-*d*) pyrimidine dans 50 cm³ de méthanol saturé d'ammoniac est chauffée pendant 4 heures à 100° en autoclave. Après évaporation à sec sous vide, le résidu est repris dans 30 cm³ de solution aqueuse de carbonate disodique. La suspension obtenue est extraite au chloroforme. Après séchage du solvant sur sulfate de sodium et évaporation, on isole 0,15 g de méthoxy-4-thiéno (3,2-*d*) pyrimidine, $F = 105^\circ$. La phase aqueuse est essorée. L' amino-4 thiéno (3,2-*d*) pyrimidine obtenue est séchée et purifiée par sublimation à 220° sous 0,5 mm. Cristaux blancs, $F = 226^\circ$, solubles dans le méthanol et le diméthylsulfoxyde. $p = 0,53$ g; Rdt = 60%. (Analyse C₆H₅N₃S. Calc: C, 47,66; H, 3,33; N, 27,79; S, 21,21. Tr: C, 47,78; H, 3,22; N, 27,74; S, 21,24%). Spectre IR (KBr): Bandes NH à 3315, 3140 et 1680 cm⁻¹ bandes à 1580, 1545, 1520, 1305, 1235, 1045, 815, 800 et 720 cm⁻¹.

Hydrazino-4 Thieno (3,2-*d*) Pyrimidine 12. Une solution de 3 g de Chloro-4-thiéno (3,2-*d*) pyrimidine et de 1,35 g d'hydrate d'hydrazine dans 80 cm³ d'éthanol absolu est chauffée à reflux pendant 9 h. Après refroidissement, le précipité est essoré et recristallisé dans l'éthanol. Cristaux jaune pâle, $F = 250^\circ$. (Litt.² $F = 246^\circ$ - 248°), soluble dans le diméthylsulfoxyde. $p = 2,20$ g. Rt = 75%. (Analyse C₆H₆N₄S. Calc: C, 43,36; H, 3,64; N, 33,71; S, 19,29; Tr: C, 43,34; N, 3,58; H, 33,63; S, 19,27%); Spectre IR (KBr): bandes NH à 3305, 3170 et 1675 cm⁻¹.

Thioxo-4-dihydro 3,4 Thieno (3,2-*d*) Pyrimidine 13. Une solution de 3 g de Chloro-4-thiéno (3,2-*d*) Pyrimidine et de 1,48 g de thiorée dans 80 cm³ d'éthanol est chauffée à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le précipité est essoré et recristallisé dans le méthanol. Cristaux jaunes, $F = 310^\circ$. (Litt.² $F > 300^\circ$), soluble dans l'éthanol et le diméthylsulfoxyde. $p = 2,20$ g; Rt = 75% (Analyse C₆H₄N₂S₂. Calc: C, 42,83; H, 2,40; N, 16,65; S, 38,12. Tr: C, 42,75; H, 2,30; N, 16,65; S, 37,92%); Spectre IR (KBr): bande C=S à 1260 cm⁻¹. Bande CH à 3115 cm⁻¹ et bande NH à 3165 cm⁻¹; Spectre de RMN (DMSO): un singulet à 8,32 ppm (proton H₂), un doublet à 8,28 ppm (Proton H₆), un doublet à 7,47 ppm (proton H₇) un singulet à 13,56 ppm (proton H₃) J H₆ H₇ = 5,36 Hz.

Methylmercapto-4-Thieno (3,2-*d*) Pyrimidine 1³. Une solution de 1 g de thioxo-4-dihydro-3,4-thiéno (3,2-*d*) pyrimidine et de 0,15 g de sodium dans 100 cm³ d'éthanol absolu est chauffée à reflux pendant 1 h. On ajoute 1,9 cm³ de sulfate de diméthyle et continue le chauffage à reflux pendant 4 h. On évapore à sec sous vide, reprend le résidu dans 30 cm³ d'eau et essore la matière première qui n'a pas réagi. Les eaux mères sont alcalinisées par addition de soude 10 N et le précipité est essoré et séché. Cristaux blancs, $F = 100^\circ$, cristallisable dans l'éther éthylique, sublimable à 100° sous 0,5 mm, soluble dans l'éthanol. $p = 0,38$ g; Rt = 35%. (Analyse C₇H₆N₂S₂. Calc: C, 46,16; H, 3,32; N, 15,38; S, 35,14. Tr: C, 46,36; H, 3,44; N, 15,26; S, 35,23%.

Benzylmercapto-4-thieno (3.2-d) Pyrimidine 17. Une solution de 0.40 g de thioxo-4-dihydro-3,4-thieno (3.2-d) pyrimidine et de 64 mg de sodium dans 50 cm³ d'éthanol absolu est chauffée à reflux pendant 1 h. On ajoute 0.83 g de chlorure de benzyle et continue le chauffage à reflux pendant 9 heures. Après évaporation à siccité sous vide, le résidu est repris dans 30 cm³ d'eau et la solution alcaline est extraite à l'éther. Après séchage sur sulfate de sodium et élimination du solvant on obtient une huile qui cristallise. Cristaux blancs, $F = 91$, cristallisable dans l'éther éthylique, sublimable à 160° sous 0.5 mm, soluble dans l'éthanol; $p = 0.31$ g; Rt = 50% (Analyse C₁₃H₁₀N₂S₂. Calc: C, 60.46; H, 3.90; N, 10.85; S, 24.78. Tr: C, 60.30; H, 4.05; N, 10.83; S, 25.07%).

Carboxymethylmercapto-4-thieno (3.2-d) Pyrimidine 18. Une solution de 1 g de thioxo-4-dihydro-3,4-thieno (3.2-d) pyrimidine et de 0.15 g de sodium dans 100 cm³ d'éthanol absolu est chauffée à reflux pendant 1 h. On ajoute 0.62 g d'acide monochloracétique et continue le chauffage à reflux pendant 72 h. Après évaporation à sec sous vide, on reprend le résidu dans 40 cm³ de solution aqueuse saturée de carbonate disodique et filtre. L'acide est précipité par acidification avec l'acide chlorhydrique. Il est purifié par dissolution dans une solution aqueuse de carbonate monosodique et précipitation par l'acide chlorhydrique puis par recristallisation dans le méthanol. Cristaux jaunes. $F = 235^\circ$, soluble dans le Diméthylsulfoxyde. $p = 0.68$ g; Rt = 50% (Analyse C₈H₆N₂O₂S₂. Calc: C, 42.49; H, 2.67; N, 12.39; S, 28.32. Tr: C, 42.31; H, 2.84; N, 12.49; S, 28.06%); Spectre IR (Nujol) = bande CO à 1715 cm⁻¹. Bandes C=N⁺H à 1930 et 2425 cm⁻¹.

β-Cyano-ethylmercapto-4-thieno (3.2-d) Pyrimidine 19. Une solution de 0.8 g de thioxo-4-dihydro-3,4-thieno (3.2-d) pyrimidine dans 50 cm³ d'acrylonitrile est chauffée à 80° pendant 10 mn en présence de V gouttes de solution méthanolique à 40% d'hydroxyde de N-benzyl N,N,N-triméthyl ammonium. Après évaporation à siccité, le résidu est recristallisé dans l'éthanol. Cristaux jaunes, $E = 69^\circ$. $p = 0.53$ g Rt = 50%. (Analyse C₉H₇N₃S₂. Calc: C, 48.87; H, 3.19; N, 19.00; S, 28.94. Tr: C, 48.71; H, 3.22; N, 19.09; S, 29.16%); Spectre IR (KBr) bande CN faible à 2240 cm⁻¹.

S-Triazolo (1.2-c) thieno (2.3-e) Pyrimidine 20. On chauffe à reflux pendant 1 heure 1 g d'hydrazino-4-thieno (3.2-d) pyrimidine dans 15 cm³ d'acide formique. Après évaporation à sec, le résidu est recristallisé dans un mélange de benzène et de méthanol (80/20). Cristaux blancs, $F = 177^\circ$, soluble dans le chloroforme et l'eau, sublimable à 250° sous 0.5 mm. $p = 0.48$ gr, Rt = 45% (Analyse C₇H₄N₄S. Calc: C, 57.71; H, 2.28; N, 31.79; S, 18.19. Tr: C, 47.57; H, 2.25; N, 31.71; S, 18.02%); Spectre de RMN (DMSO-d₆): un doublet à 7.77 ppm (proton en 9), un doublet à 8.34 ppm (proton en 8) un singulet à 8.72 ppm (proton en 2) et un singulet à 9.76 ppm (proton en 4) J H₈-H₉ = 5.38 Hz.

Methyl-4-s-triazolo (1.2-c) thieno (2.3-e) Pyrimidine 21. On chauffe à reflux pendant 10 h une solution de 1 g d'hydrazino-4-thieno (3.2-d) pyrimidine dans 15 cm³ d'acide acétique. Après évaporation à sec sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans l'acétone. Cristaux blancs, $F = 178^\circ$, soluble dans l'éthanol, sublimable à 180° sous 0.2 mm, $p = 0.58$ g, Rt = 50% (Analyse C₈H₆N₄S. Calc: C, 50.53; H, 3.18; N, 29.47; S, 16.83. Tr: C, 50.70; H, 3.30; N, 29.72; S, 16.75%); Spectre de RMN (CDCl₃): un singulet à 2.65 ppm (protons méthyliques) un doublet à 7.71 ppm (proton en 9), un doublet à 7.85 ppm (proton en 8) et un singulet à 9.21 ppm (proton en 2) J H₈-H₉ = 5.36 Hz.

Tetrazolo (1.5-c) thieno (2.3-e) Pyrimidine 22. On ajoute sous agitation une solution de 1 g de nitrite de sodium dans 5 cm³ d'eau à une solution de 2 g d'hydrazino-4-thieno (3.2-d) pyrimidine dans 20 cm³ d'acide acétique 2 N. Après 1 h d'agitation à 40°, le précipité est essoré et lavé à l'eau. On recristallise dans l'éther éthylique contenant 5% d'acétone. Cristaux blancs $F = 175^\circ$, soluble dans l'éthanol $p = 1.92$ g, Rt = 90% (Analyse C₆H₃N₅S. Calc: C, 40.69; H, 1.71; N, 39.54; S, 18.07. Tr: C, 40.92; H, 1.74; N, 39.82; S, 18.16%); Spectre de RMN (CD Cl₃) = un singulet à 9.63 ppm (proton H₂), un doublet à 8.09 ppm (proton H₄) et un doublet à 7.89 ppm (proton H₉) J (H₈-H₉) = 5.40 Hz Spectre de RMN (DMSO-d₆): Un singulet à 10.20 ppm (Proton H₂), un doublet à 8.52 ppm (proton H₉) et un doublet à 7.90 ppm (proton H₉) J H₈-H₉ = 5.38 Hz.

Thieno (3.2-d) Pyrimidine 1—Methode A. Une solution de 4 g de chloro-4-thieno (3.2-d) pyrimidine dans 200 cm³ de méthanol anhydre est additionnée de 3 g d'oxyde de magnésium et de 2 g de charbon palladié à 10% puis hydrogénée par agitation pendant 48 h à la pression et à la température ordinaires. Après filtration, on éva'ore à sec sous vide, reprend le résidu dans 70 cm³ d'eau, alcalinise et extrait à l'éther éthylique. La phase étherée est séchée sur sulfate disodique et le solvant est éliminé. Le résidue est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, $F = 83^\circ$, soluble dans le chloroforme et l'éthanol, sublimable à 120° sous 0.5 mm, $p = 2.7$ g. Rt = 85% (Analyse C₆H₄N₂S. Calc: C, 52.92; H, 2.96; N, 20.57; S, 23.55. Tr: C, 52.96; H, 3.12; N, 20.43; S, 23.49%); Spectre IR (Nujol): bandes à 1570, 1540, 1520, 1250, 1230, 1205, 1130, 1075, 1040, 980, 920, 890, 795, 750, 720 et 670 cm⁻¹.

Méthode B. On fait barboter de l'oxygène pendant 30 mn dans une solution agitée et maintenue à 10° de 2 g d'hydrazino-4-thieno (3.2-d) pyrimidine et de 0.30 g de sodium dans 70 cm³ d'éthanol absolu. Après évaporation à sec sous vide, le résidu est redissout dans 50 cm³ d'eau et la solution alcaline est extraite à l'éther éthylique. Après séchage sulfate disodique et évaporation du solvant, le résidu est recristallisé dans l'éther. Cristaux blancs $F = 83^\circ$, spectre IR identique à celui du dérivé obtenu selon la méthode A.

Monochlorohydrate. Cristaux blancs, $F = 172^\circ$ (éthanol). (Analyse C₆H₃ClN₂S·H₂O. Calc: Cl, 18.60; N, 14.69. Tr: Cl, 18.71; N, 14.56%); Spectre IR (Nujol): bande OH à 3475 cm⁻¹, bandes C=N⁺H à 1900, 2025 et 2430 cm⁻¹; Spectre de RMN (DMSO-d₆) un singulet à 9.47 ppm (proton en 2) un singulet à 9.97 ppm (proton en 4) un doublet à 8.95 ppm (proton en 6) un doublet à 7.87 ppm (proton en 7) et un singulet à 9.51 ppm (proton H⁺).

Mononitrate: Cristaux blancs, $F = 170^\circ$ (Acétone). (Analyse C₆H₃N₃O₃S. Calc: C, 36.19; H, 2.53; N, 21.10; S, 16.06. Tr: C, 36.33; H, 2.67; N, 21.30; S, 16.02%); Spectre de RMN (DMSO-d₆): un singulet à 9.76 ppm (proton en 2), un doublet à 9.33 ppm (proton en 4), un doublet à 8.71 ppm (proton en 6), un quadruplet à 7.73 ppm (proton en 7) et un singulet à 13.1 ppm (proton H⁺). $J H_6-H_7 = 5.36$ Hz $J H_4-H_7 = 0.70$ Hz.

Monoiodométhylate: Cristaux jaunes, $F = 228^\circ$ (méthanol). (Analyse C₇H₇IN₂S. Calc: C, 30.23; H, 2.53; N, 10.07; S, 11.53; I, 45.63. Tr: C, 30.28; H, 2.71; N, 9.98; S, 11.69; I, 45.33%); Spectre de RMN (DMSO): un doublet à 9.68 ppm (proton en 2), un quartet à 10.29 ppm (proton en 4), un doublet à 9.30 ppm (proton en 6), un quartet à 8.03 ppm (proton en 7) et un singulet à 4.48 ppm (protons méthyliques) $J H_6-H_7 = 5.42$ Hz, $J H_4-H_7 = 0.70$ Hz et $J H_2-H_4 = 1.5$ Hz.

Nitro-7-thieno [3.2-d] Pyrimidine 28. On chauffe pendant une heure à 60° une solution de 0.8 g de thieno (3.2-d) pyrimidine dans un mélange de 10 cm³ d'acide sulfurique et de 5 cm³ d'acide nitrique fumant. Après hydrolyse avec de la glace on amène le pH à 5 par addition d'ammoniaque et extrait au chloroforme. Après lavage avec une solution aqueuse de carbonate disodique et séchage sur sulfate disodique, on évapore le solvant. Le résidu est recristallisé dans l'acétone; Cristaux jaunes, $F = 200^\circ$, soluble dans l'éthanol, $p = 0.53$ g, $Rt = 50\%$ (Analyse C₆H₃N₃O₂S. Calc: C, 39.79; H, 1.67; N, 23.20; S, 17.67. Tr: C, 39.65; H, 1.64; N, 23.15; S, 17.78%).

Oxo-4-dihydro-3,4-thieno (3.2-d) Pyrimidine 3. Une solution de 1 g de thieno (3.2-d) pyrimidine dans 10 cm³ d'acide acétique et 10 cm³ de solution de peroxyde d'hydrogène à 100 vol. est laissée à la température ambiante pendant 6 jours. On dilue avec 75 cm³ d'eau, détruit le peroxyde d'hydrogène par addition de permanganate de potassium, filtre le bioxyde de manganèse et extrait le filtrat au chloroforme. La solution chloroformique est séchée et évaporée à sec. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. Cristaux blancs, $F = 223^\circ$, sublimable à 200° sous 0.3 mm. $p = 0.66$ g, $Rdt = 60\%$; Spectre IR identique à celui du dérivé obtenu par cyclisation du carbométhoxy-2 formamido-3 Thiophène avec la formamide (ν_{NH} à 3160 cm⁻¹ et ν_{CO} à 1675 cm⁻¹).

Ethoxy-4-nitro-7-thieno (3.2-d) Pyrimidine 10. Une solution de 1 g de chloro-4-nitro-7-thieno (3.2-d) pyrimidine dans 50 cm³ d'éthanol à 96° est chauffée à reflux pendant 45 mn. On évapore à sec sous vide et recristallise dans l'acétone. Cristaux vert pâle, $F = 212^\circ$ sublimable à 200° sous 0.5 mm, soluble dans le méthanol $p = 0.88$ g, $Rdt = 85\%$. (Analyse C₈H₇N₃O₃S. Calc: C, 42.67; H, 3.13; N, 18.66; S, 14.21. Tr: C, 42.39; H, 2.99; N, 18.50; S, 14.08%); Spectre IR (KBr): bande CH à 3010 cm⁻¹, bande C-O à 1255 cm⁻¹.

Chloro-7-thieno (3.2-d) Pyrimidine 26. Une solution de 1 g de thieno (3.2-d) pyrimidine dans 20 cm³ d'acide acétique est chauffée à 100° et on y fait barboter pendant 2 h sous agitation un courant de Chlore gazeux. Après évaporation à sec sous vide, le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, $F = 185^\circ$, soluble dans le chloroforme, sublimable à 150° sous 0.1 mm. $p = 0.5$ g, $Rt = 40\%$. (Analyse C₆H₃ClN₂S. Calc: C, 42.23; H, 1.77; N, 16.42; S, 18.79; Cl, 20.77. Tr: C, 42.46; H, 1.79; N, 16.70; S, 18.98; Cl, 20.71%); Spectre IR (KBr) bandes CH à 3025 cm⁻¹.

Bromo-7-thieno (3.2-d) Pyrimidine 27. On chauffe pendant 30 mn à reflux sous agitation une solution de 1 g de thieno (3.2-d) pyrimidine et de 2 g de brome dans un mélange de 20 cm³ de tétrachlorure de carbone et de 3 cm³ de pyridine. Après évaporation à sec sous vide, on ajoute 30 cm³ d'eau au résidu et extrait à l'éther éthylique. Le solvant est sèche sur sulfate disodique et éliminé. Le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique puis dans un mélange d'éther éthylique (90%) et d'acétone (10%). Cristaux jaunes, $F = 173^\circ$, soluble dans l'éthanol et le chloroforme $p = 0.73$ g, $Rt = 40\%$ (Analyse C₆H₃BrN₂S. Calc: C, 33.50; H, 1.40; N, 13.02; S, 14.91; Br, 37.15. Tr: C, 33.51; H, 1.47; N, 12.86; S, 14.74; Br, 37.33%); Spectre IR (Nujol): bandes CH à 3045 cm⁻¹.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ M. Robba, J. M. Lecomte et M. Cugnon de Sévricourt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3630 (1970)
- ² M. Robba, J. M. Lecomte et M. Cugnon de Sévricourt, *C.R. Acad. Sci. Paris (C)* **264**, 100 (1967)
- ³ M. Robba, J. M. Lecomte et M. Cugnon de Sévricourt, *Ibid. (C)* **267**, 697 (1968)
- ⁴ Société dite: Dr. Karl Thomae, G.m.b.h.—Brevet spécial de médicament n° 4321 M, 1er août 1966. P.V. n° 8069
- ⁵ M. Polonovski et H. Schmitt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 616 (1950)
- ⁶ A. Albert et G. Catteral, *J. Chem. Soc. (C)* 1533 (1967)
- ⁷ M. Robba, B. Rogues et Y. Le Guen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4220 (1967)
- ⁸ M. Robba et M. C. Zaluski, *Ibid.* 4959 (1968)
- ⁹ M. Robba, J. M. Lecomte et M. Cugnon de Sévricourt, *C.R. Acad. Sci. Paris (C)*, **266**, 128 (1968)
- ¹⁰ M. Robba, J. M. Lecomte et M. Cugnon de Sévricourt, *Ibid. (C)*, **266**, 1706 (1968)
- ¹¹ A. Albert, W. L. F. Armarego et E. Spinner, *J. Chem. Soc.* 2689 (1961)
- ¹² A. Albert, W. L. F. Armarego et E. Spinner, *Ibid.* 5267 (1961)
- ¹³ H. D. Hartough et A. I. Kosak, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 3093 (1947)
- ¹⁴ H. D. Hartough et L. G. Conley, *Ibid.* **69**, 3096 (1947)
- ¹⁵ H. R. Snyder, L. A. Carpino, J. F. Zack Jr et J. F. Mills, *Ibid.* **79**, 2556 (1957)
- ¹⁶ J. D. Riedel, Brevet Allemand, 174.941 (1905), Friedländer, 1905–7, p. 1238
- ¹⁷ M. T. Bogert et E. M. McColm, *J. Am. Chem. Soc.* **49**, 2650 (1927)
- ¹⁸ K. Adachi, *J. Pharm. Soc. Japan* **75**, 1423 (1955)
- ¹⁹ G. S. Sidhu, G. Thyagarajan et N. Rao, *Ind. J. Chem.* **1**, 346 (1963)
- ²⁰ R. C. Elderfield, T. A. Williamson, W. G. Gensler et C. B. Kremer, *J. Org. Chem.* **12**, 405 (1947)
- ²¹ K. Schofield et T. Swain, *J. Chem. Soc.* 1367 (1949)
- ²² S. Gronowitz et B. Gestblom, *Ark. Kemi* **18**, 513 (1961)
- ²³ S. Gronowitz, *Ibid.* **13**, 295 (1959)
- ²⁴ S. Gronowitz et R. A. Hoffman, *Ibid.* **16**, 459 (1961)
- ²⁵ S. Gronowitz, B. Norrman, B. Gestblom, B. Mathiasson et R. A. Hoffman, *Ibid.* **22**, 65 (1964)
- ²⁶ A. R. Katritzky, R. E. Reavill et F. J. S. Winbourne, *J. Chem. Soc. (B)* 351 (1966)
- ²⁷ W. G. Schneider, H. J. Bernstein et J. A. Pople, *Canad. J. Chem.* **35**, 1487 (1957)
- ²⁸ J. A. Elvidge et R. G. Foster, *J. Chem. Soc.* 981 (1964)
- ²⁹ L. Bauer, G. E. Wright, B. A. Mikrut et C. L. Bell, *J. Heterocyclic chem.* **2**, 447 (1965)
- ³⁰ M. J. S. Dewar, *The electronic theory of organic chemistry*, p 193. Oxford (1949)