

Thiénopyrimidines VIII. Etude des thiéno[2,3-d]pyrimidinethiones

Max Robba et Michel Cugnon de Sevricourt

Laboratoire de Pharmacie Chimique. U. E. R. des Sciences Pharmaceutiques.
1, rue Vaubénard. 14032. CAEN-CEDEX, FRANCE

Reçu le 25 avril, 1975

Les réactions de substitution et d'addition des thiéno[2,3-d]pyrimidinethiones sont étudiées. Elles conduisent à des dérivés S- et N-substitués dont la structure est établie par voie chimique ainsi qu'à l'aide des spectres IR et de RMN.

La réaction de la thiourée (**1**) avec les chloro-4 thiéno[2,3-d]pyrimidines conduit à des 3 *H*-thiéno[2,3-d]pyrimidinethiones-4 **1** (**2**). Ces thiones présentent la tautométrie thiolactame-thiolactime et peuvent exister, dans le cas du dérivé **2** par exemple sous deux formes thiolactames **2** et **2a** ainsi qu'une forme thiolactime **2b**. L'étude des spectres IR et de RMN montre la prépondérance des formes thiolactames.

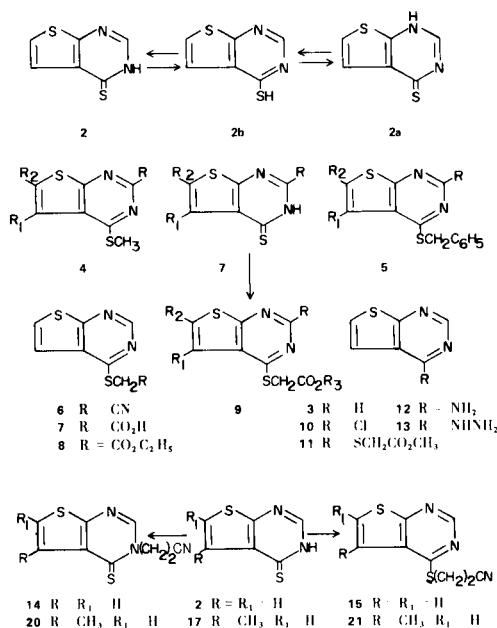
Les spectres IR effectués dans le bromure de potassium ou le nujol ne présentent pas de bandes thiols vers 2550-2600 cm⁻¹. Par contre, on y relève des bandes thiones intenses vers 1200-1250 cm⁻¹ ainsi que des bandes NH vers 3200-3400 cm⁻¹.

Les spectres de RMN relevés dans le DMSO-d₆ sont aussi en faveur des thiones. On y observe en effet comme dans le cas des thiénopyrimidones (**3**) un blindage important du proton pyrimidinique H 2 (Tableau 2). Ainsi, la différence entre le δ du proton H 2 de la thiéno[2,3-d]pyrimidine **3** et celui du proton H 2 de la thione **2** est de 0,92 ppm. (Tableaux 2 et 3).

Cependant, au cours de l'attaque en milieu alcalin par des réactifs électrophiles, on réalise un déplacement de l'équilibre en faveur des formes thiolactimes pour aboutir, dans la majorité des cas, à des mercaptothiéno[2,3-d]pyrimidines. On peut souligner la différence avec les thiénopyrimidones qui, dans des réactions analogues conduisent à des structures N-substituées (**3**).

Les méthylmercapto-4 thiénopyrimidines **4** sont obtenues par chauffage des dérivés sodés des thiones **1** avec le sulfate diméthylique dans l'éthanol. De même, avec le chlorure de benzyle on peut préparer les benzylmercapto-4 thiénopyrimidines **5**. La réaction de la thione **2** avec le chloracetonitrile dans le benzène en présence de triéthylamine conduit au nitrile **6** alors que l'acide **7** résulte de l'action de l'acide monochloracétique avec le dérivé sodé de **2** dans l'éthanol. Quand cette réaction est faite en l'absence d'éthylate de sodium, elle aboutit à l'ester éthylique **8** également accessible par attaque de la

Tableau 1



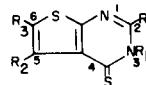
thione **2** avec le bromacétate d'éthyle.

La structure des thiénopyrimidines S-substituées a été déterminée par étude des spectres IR et de RMN ainsi que par voie chimique en prenant comme modèle l'acide **7**.

Les spectres IR ne présentent pas de bandes thiones vers 1200-1250 cm⁻¹. L'examen des δ des protons H 2 de **2** et de **3** permet de préférer la structure S-substituée (Tableau 3). Par ailleurs, l'acide **7** a été comparé à un acide S-substitué obtenu par synthèse univoque. L'attaque nucléophile de la chloro-4 thiénopyrimidine **10** par le thioglycolate de méthyle sodé donne l'ester méthylique **11** qui est convertible en amine **12** ou en hydrazine **13** et dont l'hydrolyse conduit à un acide ayant le même spectre IR que **7**.

Tableau 2

Paramètres RMN relatifs aux protons des thiéno[2,3-d]pyrimidinethiones



No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	δ H2	δ H5	δ H6	δ autres protons	constantes de couplage	solvant
2	H	H	H	H	8,20 (s)	7,53 (d)	7,71 (d)	NH: 4,40	JH5H6: 5,50	DMSO-d ₆
16	CH ₃	H	H	H		7,26 (d)	7,63 (d)	NH: 11,90 CH ₃ : 2,60 (s)	JH5H6: 5,60	CDCl ₃
17	H	H	CH ₃	H	8,10 (s)		7,28 (d)	NH: 13,28 CH ₃ : 2,70 (d)	JCH ₃ H ₆ : 1,20	DMSO-d ₆
18	H	H	CH ₃	Cl	8,13 (s)			NH: 13,83 CH ₃ : 2,63 (s)		DMSO-d ₆
19	H	H	CH ₃	Br	8,11 (s)			NH: 13,06 CH ₃ : 2,66 (s)		DMSO-d ₆
14	H	(CH ₂) ₂ CN	H	H	8,71 (s)	7,66 (d)	7,83 (d)	NCH ₂ : 4,85 (t) CH ₂ CN: 3,25 (t)	JH5H6: 6,0	DMSO-d ₆
20	H	(CH ₂) ₂ CN	CH ₃	H	8,70 (s)		7,35 (d)	CH ₃ : 2,62 (d) NCH ₂ : 4,83 (t) CH ₂ CN: 3,20 (t)	JCH ₃ H ₆ : 1,30	DMSO-d ₆

Les déplacements chimiques sont donnés en parties par million. Les constantes de couplage sont données en Hertz. Structure des signaux: s = singulet, d = doublet, t = triplet.

L'étude de l'addition nucléophile des thiones 1 sur l'acrylonitrile a permis de mettre en évidence dans deux cas la formation de mélanges de dérivés S- et N-substitués. Le chauffage de la thione 2 dans l'acrylonitrile en présence de triton B aboutit à un mélange de nitriles N- et S-substitués 14 et 15 mis en évidence par RMN sur le produit en cours de purification.

L'évaluation du mélange montre qu'il est constitué de quantités équivalentes de dérivés 14 et 15. Au cours de la purification par recristallisation et sublimation, 14 est éliminé et seul le dérivé S-substitué 15 a été isolé et analysé.

La même réaction effectuée sur la méthyl-5 thiéno-pyrimidinethione 17 conduit aussi à un mélange de dérivés N- et S-substitués 20 et 21 qui n'a pu être séparé par cristallisation fractionnée. Le spectre de RMN indique la présence de 70% de 21 et 30% de 20. Par contre la thione bromée 19 ne conduit qu'à un nitrile S-substitué 22.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au banc Kofler. Les spectres IR sont faits sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 337 ou 225. Les spectres de RMN sont déterminés sur un spectromètre Varian A 60. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ (ppm) par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

Méthylmercaptop-4 thiéno[2,3-d]pyrimidine (23).

On chauffe au reflux 1 h une solution de 1 g de thione 2 et de 0,14 g de sodium dans 40 ml d'éthanol absolu. Après addition de 0,38 g de sulfate diméthylelique, on continue le reflux pendant 4 h. On évapore à sec sous vide, ajoute 20 ml d'eau au résidu et essore. On recristallise dans l'hexane. Cristaux blancs, F = 95° sublimable à 100° sous 0,1 mm. p = 0,55 g. Rdt = 50%. Spectre IR (nujol): ν CH hétérocycle à 3110 et 3095 cm⁻¹. Bandes principales à 1540, 1520, 1420, 1290, 1140, 965, 880 et 700 cm⁻¹.

Anal. Calc. pour C₇H₆N₂S₂: C, 46,16; H, 3,32; N, 15,28; S, 35,14. Trouvé: C, 46,06; H, 3,41; N, 15,23; S, 34,98.

Méthyl-2 méthylmercaptop-4 thiéno[2,3-d]pyrimidine (24).

Elle est préparée comme le dérivé 23 à partir de la thione 16. Cristaux blancs, F = 105° (acétone). Rdt = 60%.

Anal. Calc. pour C₈H₈N₂S₂: C, 48,98; H, 4,11; N, 14,28; S, 32,63. Trouvé: C, 48,92; H, 4,25; N, 14,36; S, 32,80.

Méthyl-5 méthylmercaptop-4 thiéno[2,3-d]pyrimidine (25).

Elle est préparée comme le dérivé 23 à partir de la thione 17. Cristaux blancs, F = 101° (éther éthylique). Rdt = 80%.

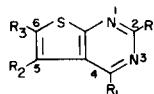
Anal. Calc. pour C₈H₈N₂S₂: C, 48,98; H, 4,11; N, 14,28; S, 32,63. Trouvé: C, 48,97; H, 4,16; N, 14,39; S, 32,81.

Benzylmercaptop-4 thiéno[2,3-d]pyrimidine (26).

Une solution de 0,16 g de sodium et de 1 g de thione 2 dans 50 ml d'éthanol anhydre est chauffée 1 h au reflux. On ajoute 0,83 g de chlorure de benzyle et on chauffe au reflux 8 h 30. Après évaporation à sec sous vide on ajoute 20 ml d'eau au résidu,

Tableau 3

Paramètres RMN relatifs aux protons des mercapto-4 thiéno[2,3-d]pyrimidines



No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	δ H ₂	δ H ₅	δ H ₆	δ autres protons	constantes de couplage	solvant
3	H	H		H	9,12 (s)	7,61 (d)	8,02 (d)	H ₄ = 9,36 (s)	JH ₅ H ₆ = 6,0	(a)
23	H	SCH ₃		H	8,81 (s)	7,40 (d)	7,90 (d)	CH ₃ = 2,70 (s)	JH ₅ H ₆ = 5,55	(a)
24	CH ₃	SCH ₃		H		7,26 (s)	7,26 (s)	C-CH ₃ = 2,66 (s) S-CH ₃ = 2,76 (s)	JH ₅ H ₆ = 6,0	(b)
25	H	SCH ₃	CH ₃	H	8,70 (s)		7,42 (d)	C-CH ₃ = 2,59 (d) S-CH ₃ = 2,62	JCH ₃ H ₆ = 1,20	(a)
26	H	SCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	8,76 (s)	7,40 (d)	7,90 (d)	CH ₂ = 4,64 C ₆ H ₅ = 7,33	JH ₅ H ₆ = 5,80	(a)
27	H	SCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	8,93 (s)		7,33 (d)	CH ₃ = 2,38 (d) CH ₂ = 4,63 C ₆ H ₅ = 7,33	JCH ₃ H ₆ = 1,20	(a)
7	H	SCH ₂ CO ₂ H	H	H	8,88 (s)	7,36 (d)	8,0 (d)	CH ₂ = 4,23 (s) OH = 12,50	JH ₅ H ₆ = 6,10	(a)
11	H	SCH ₂ CO ₂ Me	H	H	8,76 (s)	7,48 (d)	7,95 (d)	CH ₂ = 4,30 CH ₃ = 3,69 (s)	JH ₅ H ₆ = 5,90	(a)
28	H	SCH ₂ CO ₂ Et	CH ₃	H	8,73 (s)		7,53 (d)	SCH ₂ = 4,21 CH ₂ = 4,16 (t) CH ₃ = 1,20 (d) CCH ₃ = 2,66 (d)	JCH ₃ H ₆ = 1,30	(a)
6	H	SCH ₂ CN	H	H	8,90 (s)	7,50 (d)	8,02 (d)	CH ₂ = 4,50 (s)	JH ₅ H ₆ = 5,95	(a)
15	H	S(CH ₂) ₂ CN	H	H	8,93 (d)	7,51 (d)	8,01 (q)	SCH ₂ = 3,68 (t) CH ₂ CN = 3,10 (t)	JH ₅ H ₆ = 6,10 JH ₂ H ₆ = 0,35	(a)
21	H	S(CH ₂) ₂ CN	CH ₃	H	8,80 (s)		7,53 (q)	CH ₃ = 2,70 (d) SCH ₂ = 3,63 (t) CH ₂ CN = 3,05 (t)	JCH ₃ H ₆ = 1,30	(a)
22	H	S(CH ₂) ₂ CN	CH ₃	Br	8,81 (s)			CH ₃ = 2,55 SCH ₂ = 3,64 (t) CH ₂ CN = 3,07 (t)		(a)

Les déplacements chimiques sont donnés en parties par million. Les constantes de couplage sont données en Hertz. Structure des signaux: s = singulett, d = doublett, t = triplet, q = quadruplet. Solvant = (a) = DMSO-d₆, (b) = deuterochloroforme.

essore les cristaux et séche. On cristallise dans l'éther éthylique. Aiguilles blanches, F = 86°, sublimable à 150° sous 0,2 mm. p = 0,92 g. Rdt = 60%. Spectre IR (nujol): ν CH hétérocycle à 3105 cm⁻¹. Bandes principales à 1540, 1515, 1415, 1290, 1140, 880, 785 et 715 cm⁻¹.

Anal. Calc. pour C₁₃H₁₀N₂S₂: C, 60,46; H, 3,90; N, 10,85; S, 24,78; Trouvé: C, 60,75; H, 3,60; N, 10,75; S, 24,54.

Benzylmercaptop-4 méthyl-5 thiéno[2,3-d]pyrimidine (27).

Elle est préparée comme le dérivé **26** à partir de la thione **17**. Cristaux jaunes, F = 92° (éther éthylique). Rdt = 70%.

Anal. Calc. pour C₁₄H₁₂N₂S₂: C, 61,76; H, 4,44; N, 10,29; S, 23,51. Trouvé: C, 61,76; H, 4,52; N, 10,27; S, 23,66.

Cyanométhylmercaptop-4 thiéno[2,3-d]pyrimidine (6).

Une suspension de 1 g de thione **2** dans un mélange de 5 ml de monochloracetonitrile, de 10 ml de triéthylamine et de 30 ml de benzène anhydre est chauffée au reflux avec agitation 3 h 30. On évapore à sec sous vide, reprend le résidu dans 20 ml d'eau et alcalinise par addition de soude. On essore, séche et recristallise dans un mélange d'acétone (1) et d'éther éthylique (9). Cristaux blancs, F = 158°, sublimable à 170° sous 0,2 mm. p = 1 g. Rdt = 80%. Spectre IR (nujol): ν CH hétérocycle à 3100 cm⁻¹, ν CN à 2250 cm⁻¹.

Anal. Calc. pour C₈H₅N₃S₂: C, 46,38; H, 2,43; N, 20,29; S, 30,90. Trouvé: C, 46,19; H, 2,30; N, 20,15; S, 31,03.

(Cyano-2 éthyl) mercapto-4 thiéno[2,3-d]pyrimidine (**15**).

On chauffe au reflux 2 h une solution de 3 g de thione **2** dans 300 ml d'acrylonitrile en présence de 15 gouttes de solution méthanolique à 40% de triton B. Après évaporation à sec sous vide, on obtient une huile qui cristallise très lentement. Le spectre de RMN indique un mélange de quantités équivalentes des dérivés **14** et **15**. Au cours des purifications successives par recristallisation dans l'acétone et sublimation à 150° sous 0,1 mm, on n'isole que le dérivé S-substitué **15** qui est analysé. Cristaux jaunes, F = 91°, p = 1,14 g, Rdt = 30%. Spectre IR (nujol): ν CH hétérocycle à 3120 cm⁻¹, ν CN à 2250 cm⁻¹.

Anal. Calc. pour C₉H₇N₃S₂: C, 48,87; H, 3,19; N, 19,00; S, 28,94. Trouvé: C, 49,02; H, 3,32; N, 18,96; S, 28,81.

(Cyano-2 éthyl) mercapto-4 méthyl-5 thiéno[2,3-d]pyrimidine (**21**) et (cyano-2 éthyl)-3 méthyl-5 thiéno[2,3-d]pyrimidine-thione-4 (**20**).

Une solution de 2 g de thione **17** dans 50 ml d'acrylonitrile est additionnée de 10 gouttes de solution méthanolique à 40% de triton B et chauffée au reflux 4 h. On évapore à sec sous vide et cristallise le résidu dans l'éthanol. Cristaux blanches, F = 160°. Spectre IR (potassium bromide): ν CH hétérocycle à 3105 et 3050 cm⁻¹, ν CN à 2260 cm⁻¹.

Anal. Calc. pour C₁₀H₉N₃S₂: C, 51,06; H, 3,86; N, 17,87; S, 27,21. Trouvé: C, 51,03; H, 4,11; N, 17,89; S, 27,27.

Le spectre de RMN révèle un mélange de 70% de dérivé **21** et de 30% de dérivé **20**.

Bromo-6 (cyano-2 éthyl) mercapto-4 méthyl-5 thiéno[2,3-d]-pyrimidine (**22**).

Elle est préparée comme le dérivé **15** à partir de la thione **19**. Cristaux blanches, F = 134° (éthanol absolu), p = 1,44 g. Rdt = 60%.

Anal. Calc. pour C₁₀H₈BrN₃S₂: C, 38,22; H, 2,56; N, 13,37; Br, 25,43. Trouvé: C, 38,24; H, 2,61; N, 13,43; Br, 25,31.

Carboxyméthylmercaptopo-4 thiéno[2,3-d]pyrimidine (**7**).

Méthode 1.

On chauffe 30 mn au reflux un mélange de 1 g de thione **2** et de 0,28 g de sodium dans 50 ml d'éthanol absolu. Après addition de 0,56 g d'acide monochloracétique le chauffage au reflux est poursuivi 2 h. On évapore à sec sous vide, dissout le résidu dans 30 ml d'eau, acidifie avec l'acide chlorhydrique, essore et cristallise dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F = 216°, p = 0,94 g. Rdt = 70%. Spectre IR (nujol): ν CH hétérocycle à 3100 et 3085 cm⁻¹. ν C = NH à 2680, 2380 et 1860 cm⁻¹, ν CO à 1725 cm⁻¹.

Anal. Calc. pour C₈H₆N₂O₂S₂: C, 42,49; H, 2,67; N, 12,39; S, 28,30. Trouvé: C, 42,64; H, 2,57; N, 12,28; S, 28,13.

Méthode 2.

On chauffe 15 mn à 80° avec agitation 1 g d'ester **11** dans un mélange de 20 ml d'eau et de 3 ml de soude à 40%. On filtre à chaud et acidifie avec l'acide chlorhydrique. On essore, sèche et cristallise dans l'éthanol. Rdt = 80%. Point de fusion et spectre IR identiques à ceux de l'acide obtenu selon la méthode 1.

Carbéthoxyméthylmercaptopo-4 thiéno[2,3-d]pyrimidine (**8**).

Une suspension de 1 g de thione **2** dans une solution de 1 g d'acide monochloracétique dans 40 ml d'éthanol est chauffée 9 h au reflux. On essore la matière première qui n'a pas réagi (0,6 g) et évapore les eaux mères à sec. On dissout le résidu dans 20 ml d'eau, alcalinise par la soude et extrait au chloroforme. Cristaux blancs. F = 52° (éther éthylique), p = 0,27 g. Rdt = 30%. Spectre IR (nujol): ν CH hétérocycle à 3100 cm⁻¹, ν CO à 1725 cm⁻¹.

Anal. Calc. pour C₁₀H₁₀N₂O₂S₂: C, 47,25; H, 3,97; N, 11,02; S, 25,18. Trouvé: C, 47,16; H, 4,07; N, 11,12; S, 24,99.

Carbéthoxyméthylmercaptopo-4 méthyl-5 thiéno[2,3-d]pyrimidine (**28**).

On chauffe au reflux 3 h un mélange de 2 g de thione **17**, de 0,25 g de sodium et de 2 g de monobromacétate d'éthyle dans 60 ml d'éthanol anhydre. On évapore à sec sous vide, ajoute 20 ml d'eau au résidu et essore. Cristaux blancs, F = 65° (éthanol 50°), p = 2,06 g. Rdt = 70%. Spectre IR (nujol): ν CH hétérocycle à 3100 cm⁻¹, ν CO à 1735 cm⁻¹.

Anal. Calc. pour C₁₁H₁₂N₂O₂S₂: C, 49,25; H, 4,51; S, 23,85. Trouvé: C, 49,25; H, 4,42; S, 24,02.

L'ester **8** peut être obtenu dans les mêmes conditions à partir de la thione **2**.

English Summary.

Substitution and addition reactions of thiéno[2,3-d]pyrimidine-thiones have been studied. These reactions led to *S*- and *N*-substituted derivatives whose structure was established by the synthetic routes as well as by the ir and pmr spectra.

REFERENCES

- (1) M. Polonovski et H. Schmitt, *Bull. Soc. Chim.*, 616 (1950).
- (2) M. Robba, J. M. Lecomte et M. Cugnon de Sevricourt, *Bull. Soc. Chim. France*, 1975, à paraître.
- (3) M. Robba, J. M. Lecomte et M. Cugnon de Sevricourt, *ibid.*, 1975, à paraître.