

Max Robba, Paulette Touzot et Hussein-El-Kashef*

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen,
1, rue Vaubéard, 14032 Caen-Cedex, France; *Laboratoire de Chimie organique,
Faculté des Sciences, Université d'Assiut, Assiut, Egypte
Reçu le 24 Mars 1980

La 3*H*-benzothieno[3,2-*d*]pyrimidone-4 (**3**) a été synthétisée par cyclisation bimoléculaire de l'amino-3 carbéthoxy-2 benzothiophène (**1**) avec le formamide. Les réactions électrophiles effectuées sur la benzothienopyrimidone (**3**) conduisent à des dérivés de substitution sur l'azote lactamique dont la structure a été prouvée par ¹H rnm et au moyen de synthèses univoques. La benzothieno[3,2-*d*]pyrimidone (**3**) permet d'accéder à la benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (**7**) soit par l'intermédiaire de la 3*H*-benzothieno[3,2-*d*]pyrimidinethione-4 (**6**), soit par l'intermédiaire de la chloro-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (**4**) et de l'hydrazino-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (**5**).

J. Heterocyclic Chem., 17, 923 (1980).

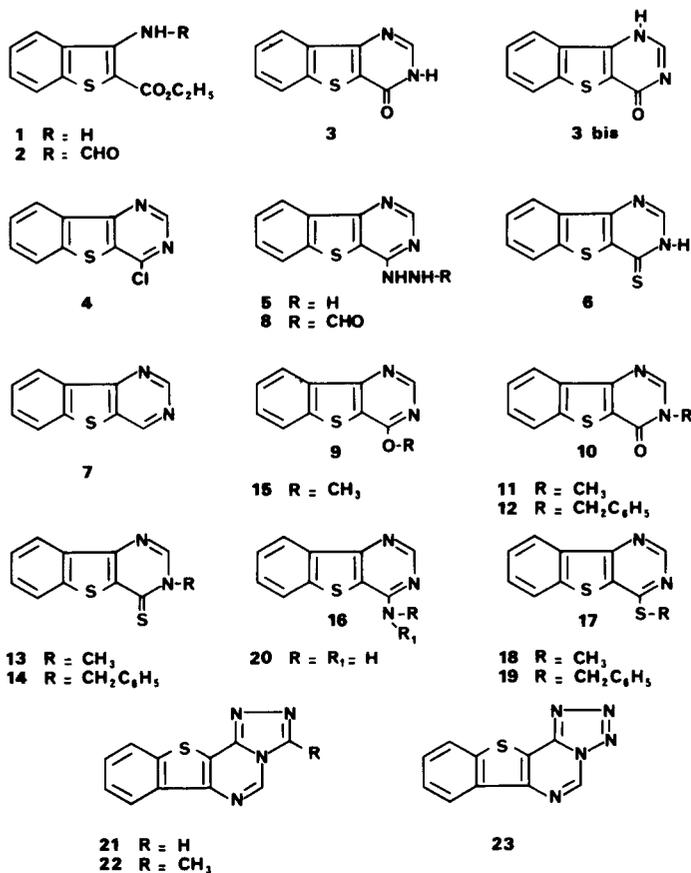
Poursuivant l'étude des benzothienopyrimidines (**1**), nous avons réalisé la synthèse de la benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (**7**) et de ses dérivés de substitution en 4. Ces structures sont accessibles au moyen de réactions de substitution nucléophile faites sur la chloro-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (**4**) résultant de la chlorodéshydroxylation de la 3*H*-benzothieno[3,2-*d*]pyrimidone-4 (**3**). Au début de ce travail les benzothieno[3,2-*d*]pyrimidines n'avaient fait antérieurement l'objet que d'une seule publication (**2**). Cependant au cours de sa réalisation et postérieurement à nos publications préliminaires (**1**), quelques auteurs se sont aussi intéressés à cet hétérocycle (**3**) (**4**) (**5**) (**6**).

La matière première choisie pour obtenir la benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (**7**) et la plupart de ses dérivés est la benzothienopyrimidone (**3**) qui est accessible par la méthode de Niementowski (**7**) d'application générale en série quinazolinique et qui a ici l'avantage de permettre l'utilisation d'intermédiaires benzothiophéniques dont l'obtention est pratique. C'est le cas de l'amino-3 carbéthoxy-2 benzothiophène (**1**) qui peut être préparé par la méthode de Carrington, Clarke et Scrowston (**8**) par réaction nucléophile du malonate d'éthyle sur le chloro-3 benzisothiazole (**9**) (**10**) (**11**).

La cyclisation de l'amino-ester **1** en benzothieno pyrimidone (**3**) est assurée par chauffage au reflux dans le formamide. Le dérivé **3** qui présente la tautomérie lactame-lactime et qui existe également sous la forme **3 bis** et sous la forme hydroxy-4 benzothienopyrimidine (**15**) (R = H) est une substance à point de fusion élevé, insoluble dans l'eau et soluble dans les agents alcalins. A l'état solide, une forme lactame telle que **3** ou **3 bis** est prépondérante, conformément au spectre ir qui présente une bande CO très forte à 1665 cm⁻¹ et une bande NH à 3180 cm⁻¹. Quand elle est engagée dans des réactions d'halogénéation avec l'oxychlorure de phosphore, la benzothienopyrimidone (**3**) réagit sous la forme lactime pour

conduire à la chloro-4 benzothienopyrimidine (**4**) tandis que la réaction de thionation au moyen du décasulfure de phosphore aboutit à la dihydrobenzothienopyrimidinethione (**6**) dont l'étude des spectres ir et de rnm révèle la prépondérance de la forme tautomère thiolactamique. Le spectre ir ne montre pas de bande thiol vers 2550-2600 cm⁻¹ alors qu'on relève une bande thione à 1210 cm⁻¹. Le

TABLEAU 1

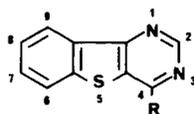


spectre de rmn présente un blindage important du proton H-2 ($\Delta\delta = -0,8$ ppm) apprécié par la différence de son déplacement chimique avec celui du proton H-2 de la benzothiénopyrimidine (7). Un blindage de la même importance est relevé dans le cas du proton H-2 de la benzothiénopyrimidone (3) ($\Delta\delta = -1$ ppm).

La thione 6 est accessible par une seconde méthode basée sur la réaction de la thiourée avec la chloro-4 benzothiénopyrimidine (4) (12). Elle permet, de même que l'hydrazino-4 benzothiénopyrimidine (5), qui résulte de la réaction de substitution nucléophile de l'hydrazine sur la chlorobenzothiénopyrimidine (4), de synthétiser l'hétérocycle fondamental la benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (7). La thione 6 peut être désulfurée en dérivé 7 au moyen du nickel de Raney au reflux de l'éthanol tandis que l'élimination du groupement hydraziné de 5 qui conduit également à l'hétérocycle 7 est effectuée par la méthode d'Albert et Catteral (13) consistant à faire passer un courant d'oxygène dans une solution d'hydrazinobenzothiénopyrimidine (5) dans l'éthanol en présence d'éthylate de sodium. La benzothiénopyrimidine (7) se comporte comme un dérivé monobasique et donne par exemple un monoiodométhylate sous l'action de l'iodure de méthyle.

La benzothiénopyrimidone (3) se prête à des réactions de substitution au niveau de l'azote lactamique. Lorsqu'elle est engagée en milieu alcalin avec divers réactifs électrophiles tels que le sulfate diméthylque, le chlorure de benzyle, le bromure d'allyle, l'acrylonitrile ou l'acide monochloracétique elle intervient sous une forme anionique pour aboutir aux structures lactamiques *N*-3-substituées 10 qui sont confirmées par l'examen des spectres ir et de rmn ainsi que par synthèse univoque. Les spectres ir présentent tous de fortes bandes carbonyles vers 1660-1680 cm^{-1} et, en rmn, les protons pyrimidiniques H-2 présentent un blindage caractéristique par comparaison avec le déplacement chimique du proton analogue de la benzothiénopyrimidine (7) (Tableau 3). En prenant comme modèle la méthylbenzothiénopyrimidone (11), nous avons exclu la possibilité de formation de mélanges de dérivés *N*- et *O*-substitués. L'examen des spectres de rmn du dérivé 11 et de l'isomère *O*-méthylé 15 (1) obtenu par synthèse univoque est déterminant à cet égard. Par ailleurs, l'hypothèse de la formation de structures lactamiques dérivées du tautomère 3 bis ne peut être écartée a priori et pour lever l'ambiguïté nous avons pris comme modèle la benzylbenzothiénopyrimidone 12 qui a pu être

Tableau 2

Paramètres rmn relatifs aux protons des [1]benzothieno[3,2-*d*]pyrimidines substituées en 4

R	Déplacements chimiques					
	δ H-2	δ H-4	δ H-6	δ H-7 H-8	δ H-9	δ autres protons
H	9,35	9,60	8,20	7,75	8,45	
Cl	9,10		8,30	7,75	8,30	
OCH ₃	9,00		8,40	7,85	8,40	CH ₃ = 4,25
OC H ₃	8,95		8,10	7,65	8,30	CH ₃ = 1,40 CH ₂ = 4,60
OCH CH=CH ₂	8,95		8,35	7,75	8,35	CH = 6,20 CH ₂ = 5,20 OCH ₂ = 5,45
OC ₆ H ₅	8,80		8,10	7,70	8,35	C ₆ H ₅ = 7,40
NHNH ₂	8,50		8,05	7,60	8,35	NH ₂ = 4,90 NH = 9,05
NHNHCHO	8,85		8,55	7,85	8,55	CH = 10,60 NH = 8,85 et 10,20
NHC ₂ H ₅	8,70		8,30	7,65	8,60	CH ₃ = 1,25 NH = 7,90 CH ₂ = 3,60
N(CH ₃) ₂	8,70		8,10	7,70	8,40	CH ₂ = 1,70 et 3,95
SCH ₃	9,10		8,15	7,75	8,45	CH ₃ = 2,75
SCH ₂ C ₆ H ₅	9,15		8,00	7,65	8,00	C ₆ H ₅ = 7,40 CH ₂ = 4,75
SCH ₂ CO ₂ H	9,25		8,45	7,90	8,45	OH = 13,20 CH ₂ = 4,40
SCH ₂ COOCH ₃	9,10		8,35	7,85	8,35	CH ₃ = 3,75 CH ₂ = 4,40
SCH ₂ CH ₂ CN	9,05		8,20	7,65	8,20	CH ₂ CN = 3,30 SCH ₂ = 4,90

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

obtenue par une deuxième synthèse univoque consistant à cycliser le carbéthoxy-2 formamido-3 benzothiophène (2) avec la benzylamine en présence d'oxychlorure de phosphore. Le point de fusion et le spectre ir sont identiques à ceux du dérivé résultant de l'attaque du chlorure de benzyle sur la benzothiénopyrimidone (3).

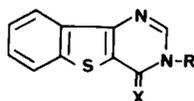
La benzothiénopyrimidine thione (6) se prête également à des réactions de substitution avec des réactifs électrophiles tels que le sulfate diméthylque, le chlorure de benzyle ou l'acide monochloracétique. L'équilibre tautomère thiolactame 6 thiolactime 17 (R = H) est déplacé alors vers cette dernière forme et on aboutit aux benzothiénopyrimidines S-substituées 17 dont la structure est déterminée par des synthèses univoques et par l'examen des spectres de rmn. En prenant le cas de la méthylthiobenzothiénopyrimidine (18) et de la benzylthiobenzothiénopyrimidine (19) il est possible d'assigner les structures 17 après comparaison des spectres ir et de rmn avec ceux de la méthylbenzothiénopyrimidine thione (13) et avec la benzylbenzothiénopyrimidine thione (14) qui sont accessibles par une synthèse univoque consistant en une thionation des méthyl- et benzylbenzothiénopyrimidones (11) et (12) au moyen du décasulfure de phosphore dans la pyridine. La phénylthio-4 benzothiénopyrimidine (17) (R

= C₆H₅) est également obtenue par une synthèse univoque, à savoir la substitution nucléophile de la chloro-4 benzothiénopyrimidine (4) par le thiophénate de sodium.

Les substitutions nucléophiles effectuées sur la chloro-benzothiénopyrimidine (4) permettant l'introduction d'autres substituants sur le cycle pyrimidinique et, par exemple, l'obtention d'éther-oxydes 9 par action d'alkoxydes de sodium ou du phénate de sodium. Avec l'ammoniac à 80° en solution méthanolique sous pression on obtient l' amino-4 benzothiénopyrimidine (20) alors que les amines secondaires ou tertiaires 16 sont préparées dans des conditions analogues. Le dérivé chloré 4 permet également, par l'intermédiaire de l'hydrazine 5, d'accoler des cycles supplémentaires à la benzothiénopyrimidine. L'action de l'acide formique au reflux sur l'hydrazine 5 ne donne que le dérivé N-formylé intermédiaire 8 dont la cyclisation ultérieure en triazolobenzothiénopyrimidine (21) est assurée par chauffage dans le dioxane avec l'oxychlorure de phosphore. Par contre, l'acide acétique au reflux provoque directement une cyclisation en méthyl-triazolobenzothiénopyrimidine (22). De même, le nitrite de sodium en milieu acétique permet d'accéder directement à la tétrazolobenzothiénopyrimidine 23 dont la structure est établie par l'étude des spectres ir et de rmn.

Tableau 3

Paramètres rmn relatifs aux protons des benzothiéno[3,2-d]pyrimidones-4 et des benzothiéno[3,2-d]pyrimidinethiones



R	X	δ H-2	δ H-3	Déplacements chimiques		δ autres protons
				δ H-6 H-9	δ H-7 H-8	
H	O	8,40	12,60	8,20	7,70	
CH ₃	O	8,60		8,20	7,70	CH ₃ = 3,60
CH ₂ OH	O	8,70		8,20	7,70	CH ₂ = 5,55 OH = 8,20
CH ₂ CH=CH ₂	O	8,65		8,25	7,70	=CH ₂ = 4,80 CH = 6,05
CH ₂ CH ₂ CN	O	8,60		8,20	7,60	NCH ₂ = 5,40 NCH ₂ = 4,20
CH ₂ COOH	O	8,50		8,20	7,70	CH ₂ CN = 3,20 CH ₂ = 4,70
CH ₂ COOC ₂ H ₅	O	8,70		8,30	7,70	OH = 5,10 CH ₃ = 1,25 CH ₂ = 4,25
CH ₂ C ₆ H ₅	O	8,85		8,25	7,70	NCH ₂ = 5,00 CH ₂ = 5,35 C ₆ H ₅ = 7,45
H	S	8,55	13,35	8,25	7,70	
CH ₃	S	8,85		8,10	7,65	CH ₃ = 4,00
CH ₂ C ₆ H ₅	S			8,30	7,70	CH ₂ = 5,95 C ₆ H ₅ = 7,40

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne et au banc Kofler. Les spectres ir sont faits dans le nujol sur Perkin-Elmer 257 et 157 G. Les spectres de rnm ont été mesurés à 60 MHz sur un appareil Varian EM 360. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en hertz. Le solvant utilisé est le DMSO- d_6 .

3*H*-Benzothiénopyrimidone-4 (3).

Une solution de 10,2 g d'amino-3 carbéthoxy-2 benzothiophène (1) dans 35 cm³ de formamide est chauffée au reflux 2 heures. Après refroidissement, on essore, rince à l'éther, sèche et recristallise dans l'éthanol, rendement, 6,15 g (76%), F = 290°; ir ν cm⁻¹ 3180 (NH), 1665 (C=O), 1590, 1325, 1200, 1065, 950, 900 et 805.

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₂O₂S: C, 59,41; H, 2,99; N, 13,86; S, 15,82. Trouvé: C, 59,27; H, 2,84; N, 13,74; S, 16,01.

Chloro-4 benzothiénopyrimidine (4).

Une solution de 6,16 g de benzothiénopyrimidone-4 (3) dans 3 cm³ de pyridine et 61 cm³ d'oxychlorure de phosphore est chauffée au reflux 30 minutes. Après évaporation à sec sous pression réduite, on hydrolyse avec de la glace, ajoute de l'ammoniaque jusqu'à pH = 5 et essore le précipité, rendement, 6,25 g (93%), F = 138° (acétone); ir: ν cm⁻¹ 3065 (CH), 1600, 1550, 1510 (C=C et C=N), 1305, 1200, 1070, 1050, 955, 835 et 750.

Anal. Calculé pour C₁₀H₈ClN₂S: C, 54,42; H, 2,28; N, 12,69; Cl, 16,08; S, 14,53. Trouvé: C, 54,66; H, 2,14; N, 12,85; Cl, 16,11; S, 14,33.

Hydrazino-4 benzothiénopyrimidine (5).

Une solution de 3,1 g de chloro-4 benzothiénopyrimidine (4) et de 8,3 cm³ d'hydrate d'hydrazine dans 45 cm³ d'éthanol est chauffée 5 heures au reflux. Après refroidissement, on essore et recristallise dans le méthanol, rendement, 1,25 g (40%), F = 300°; ir: ν cm⁻¹ 3330, 3180, 1655 (NH), 1575, 1500 (C=C et C=N), 1305, 1255, 1060, 945 et 740.

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₄S: C, 55,55; H, 3,73; N, 25,92; S, 14,80. Trouvé: C, 55,65; H, 3,81; N, 25,81; S, 14,95.

3*H*-Benzothiénopyrimidine-thione-4 (6).

Méthode 1.

Une solution de 1,12 g de chloro-4 benzothiénopyrimidine (4) et de 0,5 g de thiourée dans 25 cm³ d'éthanol anhydre est chauffée au reflux 2 heures. Après refroidissement on essore et recristallise dans l'éthanol, rendement, 1 g (88%), F > 300°; ir: ν cm⁻¹ 3110 (NH), 1670, 1585, 1550 (C=C et C=N), 1330, 1300, 1210 (C=S), 850, 800 et 750.

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₂S₂: C, 55,07; H, 2,77; S, 29,34. Trouvé: C, 54,97; H, 2,90; S, 29,18.

Méthode 2.

Un mélange de 0,5 g de benzothiénopyrimidone-4 (3) et de 1 g de décaulfure de phosphore dans 2 cm³ de pyridine anhydre est chauffée 2 heures au reflux. Après refroidissement, on hydrolyse, amène le pH à 6 et essore le précipité, rendement, 0,22 g (40%), F > 300°; spectre ir identique à celui du dérivé obtenu selon la méthode 1.

Benzothiénopyrimidine (7).

Méthode 1.

On fait passer pendant 30 minutes un courant d'oxygène dans une solution de 1 g d'hydrazino-4 benzothiénopyrimidine (5) et de 0,34 g d'éthylate de sodium dans 70 cm³ d'éthanol. Après évaporation à sec sous vide on ajoute 40 cm³ d'eau et extrait à l'éther. On recristallise dans l'éther avec décoloration au noir puis dans l'isopropanol, rendement, 0,70 g (70%), F = 144°; ir: ν cm⁻¹ 3050 (CH), 1600, 1550 et 1525 (C=C et C=N), 1320, 1275, 1195, 1060, 1035, 800 et 755.

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₂S: C, 64,51; H, 3,25; N, 15,05; S, 17,19. Trouvé: C, 64,44; H, 3,48; N, 14,93; S, 17,28.

Méthode 2.

Une solution de 0,6 g de benzothiénopyrimidine-thione (6) dans 30 cm³ d'éthanol anhydre est chauffée au reflux 5 heures en présence de 5 g de nickel de Raney. On filtre et on évapore à sec sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'éther, rendement, 0,25 g (50%).

Monoiodométhylate.

Une solution de 0,5 g de benzothiénopyrimidine (7) et de 5 cm³ d'iodure de méthyle dans 10 cm³ d'acétone est laissée 48 heures à température ambiante. On essore et recristallise dans l'acétone, F > 260°.

Anal. Calculé pour C₁₁H₈N₂IS: C, 40,25; H, 2,76; I, 38,67. Trouvé: C, 40,22; H, 2,74; I, 38,63.

Carbéthoxy-2 formamido-3 benzothiophène (2).

On chauffe 2 heures au reflux une solution de 2,7 g d'amino-3 carbéthoxy-2 benzothiophène (1) dans 50 cm³ d'acide formique. On évapore à sec sous vide et recristallise dans l'acétone, rendement, 2,73 g (90%), F = 173°; ir ν cm⁻¹ 3200, 3100 (NH) et 1725 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁NO₃S: C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62. Trouvé: C, 57,65; H, 4,47; N, 5,68.

4*H*-Méthyl-3 benzothiénopyrimidone-4 (11).

Une solution de 1 g de benzothiénopyrimidone (3) et de 0,34 g d'éthylate de sodium dans 50 cm³ d'éthanol anhydre est chauffée 1 heure au reflux. On ajoute 1,12 g de sulfate diméthylque et on chauffe 5 heures au reflux. Après évaporation à sec sous vide, on lave à l'eau et recristallise dans l'éthanol, rendement, 0,95 g (90%), F = 170°; ir: ν cm⁻¹ 1670 (C=O), 1600, 1585 et 1500 (C=C et C=N).

Anal. Calculé pour C₁₁H₈N₂O₂S: C, 61,11; H, 3,73; N, 12,96. Trouvé: C, 61,31; H, 3,75; N, 12,93.

3*H*-Benzyl-3 benzothiénopyrimidone-4 (12).

Méthode 1.

Une solution de 0,5 g de carbéthoxy-2 formamido-3 benzothiophène (2) et de 1 g de benzylamine dans 25 cm³ de toluène est chauffée 3 heures au reflux. On ajoute 1,8 g d'oxychlorure de phosphore et chauffe 3 heures au reflux. On filtre, évapore à sec sous vide et reprend dans 100 cm³ de soude 2 N. On chauffe 5 minutes à 60°, laisse refroidir et extrait à l'éther. On recristallise dans l'éthanol, rendement, 0,29 g (50%), F = 180°; ir: ν cm⁻¹ 3060 (CH), 1665 (C=O), 1580, 1555 et 1500 (C=C et C=N).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₂N₂O₂S: C, 69,85; H, 4,14; N, 9,59. Trouvé: C, 70,17; H, 4,24; N, 9,60.

Méthode 2.

On opère comme dans le cas de la méthylbenzothiénopyrimidone (11), à partir de 1 g de benzothiénopyrimidone (3), de 0,11 g de sodium et de 1,14 g de chlorure de benzyle dans 50 cm³ d'éthanol absolu, rendement, 1,20 g (80%).

3*H*-Allyl-3 benzythiénopyrimidone-4 (10) (R = CH₂CH=CH₂).

Une solution de 0,5 g de benzothiénopyrimidone (3), de 0,06 g d'éthylate de sodium et de 0,52 g de bromure d'allyle dans 50 cm³ d'éthanol est chauffée 6 heures au reflux. On évapore à sec, lave à l'eau et essore le précipité, rendement, 0,38 g (63%), F = 141° (ethanol) ir: ν cm⁻¹ 3060 (CH) et 1675 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₂N₂O₂S: C, 63,92; H, 4,95; N, 11,47. Trouvé: C, 64,16; H, 4,92; N, 11,51.

3*H*-(Cyano-2 éthyl)-3 benzothiénopyrimidone-4 (10). (R = CH₂CH₂CN).

Une solution de 0,5 g de benzothiénopyrimidone (3) et de 0,16 cm³ de triton B dans 20 cm³ d'acrylonitrile est chauffée 3 heures au reflux. On évapore à sec sous vide et recristallise dans l'acétone et l'éthanol, rendement, 0,40 g (63%), F = 259°; ir: ν cm⁻¹ 2245 (CN) et 1670 (C=O).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_9N_3OS$: C, 61,17; H, 3,55; N, 16,47. Trouvé: C, 60,92; H, 3,56; N, 16,65.

3*H*-Hydroxyméthyl-3 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidone-4 (10) (R = CH₂OH).

A une solution de 1 g de benzothienopyrimidone (3) dans le minimum d'acide acétique on ajoute une suspension de 3 g de trioxyméthylène dans 30 cm³ d'eau acidifiée à pH = 1 par l'acide chlorhydrique. On chauffe 3 heures au reflux, évapore à sec, lave à l'eau et essore. On recristallise dans une solution aqueuse de formaldéhyde à 30%, rendement, 0,7 g (50%), F = 170° dec.; ir: ν cm⁻¹ 3520 (OH) et 1675 (C=O). Par chauffage dans l'eau à l'ébullition le dérivé se décompose avec élimination de formaldéhyde et formation de benzothienopyrimidone (3).

Anal. Calculé pour $C_{11}H_9N_3O_2S$, H₂O: C, 52,78; H, 4,02; N, 11,19. Trouvé: C, 52,81; H, 4,01; N, 11,21.

3*H*-Carboxyméthyl-3 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidone-4 (10) (R = CH₂COOH).

On chauffe 2 heures au reflux une solution de 0,49 g de soude et de 1,2 g de benzothienopyrimidone (3) dans 120 cm³ d'éthanol puis on évapore à sec sous vide. On dissout dans 15 cm³ d'eau et ajoute à une solution de 1,37 g d'acide monochloracétique et de 0,63 g de soude dans 18 cm³ d'eau. On chauffe 8 heures au reflux, acidifie et essore le précipité, rendement, 0,66 g (40%), F = 290° (éthanol); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 3425 (OH), 1715 (C=O acide) et 1670 (C=O lactame).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_9N_3O_3S$, H₂O: C, 51,79; H, 3,62; N, 10,06. Trouvé: C, 51,41; H, 3,67; N, 10,29.

3*H*-Carbéthoxyméthyl-3 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidone-4 (10) R = CH₂COOC₂H₅).

On chauffe 7 heures au reflux une solution de 1 g de benzothienopyrimidone (3), de 1,2 g de monochloracétate d'éthyle et de 0,34 g d'éthylate de sodium dans 50 cm³ d'éthanol anhydre. On évapore à sec sous vide, ajoute 20 cm³ d'eau, essore et recristallise dans l'éthanol, rendement, 0,45 g (30%), F = 195°; ir: ν cm⁻¹ 1745 (C=O ester) et 1670 (C=O lactame).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{11}N_3O_3S_2$: C, 58,33; H, 4,20; N, 9,72. Trouvé: C, 58,12; H, 4,37; N, 9,64.

3*H*-Méthyl-3 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine-thione-4 (13).

On chauffe 2 heures au reflux une solution de 0,5 g de méthyl-3 benzothienopyrimidone (11) dans 1,5 cm³ de pyridine anhydre en présence de 1 g de décaulfure de phosphore. Après hydrolyse en milieu alcalin on filtre, extrait la solution à l'éther éthylique et recristallise dans l'éthanol, rendement, 0,3 g (56%), F = 236°; ir: ν cm⁻¹ 1210 (C=S) et 1575 (C=C et C=N).

Anal. Calculé pour $C_{11}H_9N_3S_2$: C, 56,90; H, 3,47; N, 12,07. Trouvé: C, 56,85; H, 3,67; N, 11,86.

3*H*-Benzyl-3 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine-thione-4 (14).

On chauffe 2 heures au reflux une solution de 0,35 g de benzyl-3 benzothienopyrimidone (12) dans 1 cm³ de pyridine en présence de 0,7 g de décaulfure de phosphore. Après hydrolyse et alcalinisation on extrait la solution à l'éther éthylique et on recristallise dans l'éthanol, rendement, 0,3 g (81%), F = 234°; ir: ν cm⁻¹ 1205 (C=S) et 1580 (C=C et C=N).

Anal. Calculé pour $C_{11}H_9N_3S_2$: C, 66,23; H, 3,92; N, 9,09. Trouvé: C, 66,51; H, 3,87; N, 9,12.

Ethoxy-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (9) (R = CH₂CH₃).

Une solution de 0,65 g de chloro-4 benzothienopyrimidine (4) et de 0,24 g d'éthylate de sodium dans 35 cm³ d'éthanol est chauffée 4 heures au reflux. On évapore à sec sous vide, ajoute 10 cm³ d'eau, essore et recristallise dans l'éther éthylique, rendement, 0,45 g (75%), F = 155°; ir: ν cm⁻¹ 1600 et 1565 (C=C et C=N), 1265 (C-O).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{10}N_2SO$: C, 62,60; H, 4,38; N, 12,17. Trouvé: C, 62,49; H, 4,46; N, 12,26.

Allyloxy-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (9) (R = CH₂CH=CH₂).

On dissout 0,08 g de sodium dans 25 cm³ d'alcool allylique, ajoute 0,65 g de chloro-4 benzothienopyrimidine (4) et chauffe au reflux 4 heures. On évapore à sec sous vide, ajoute 10 cm³ d'eau, essore et recristallise dans l'éther éthylique, rendement, 0,6 g (99%), F = 66°; ir: ν cm⁻¹ 1605 et 1575 (C=C et C=N), 1270 (C-O).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{10}ON_2S$: C, 64,46; H, 4,16; N, 11,57. Trouvé: C, 64,68; H, 4,29; N, 11,55.

Phénoxy-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (9) (R = C₆H₅).

Une solution de 0,5 g de phénate de sodium et de 0,65 g de chloro-4 benzothienopyrimidine (4) dans 5 g de phénol est chauffée 3 heures à 120°. On ajoute un excès de solution aqueuse de soude à 10% essore et recristallise dans l'éther éthylique, rendement, 0,78 g (95%), F = 122°; ir: ν cm⁻¹ 1600 et 1565 (C=C et C=N), 1265 (C-O).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{10}N_2SO$: C, 69,06; H, 3,62; N, 10,07. Trouvé: C, 68,99; H, 3,85; N, 10,19.

Amino-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (20).

Une solution de 1,24 g de chloro-4 benzothienopyrimidine (4) dans 30 cm³ de méthanol saturé d'ammoniac est chauffée à 80° pendant 8 heures en autoclave. On évapore à sec sous vide et recristallise le résidu dans l'éthanol, rendement, 1 g (84%), F = 280°; ir: ν cm⁻¹ 3310, 3130 et 1675 (NH), 1605 et 1575 (C=C et C=N).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_7N_3S$: C, 59,70; H, 3,51; N, 20,89. Trouvé: C, 59,56; H, 3,48; N, 20,94.

Ethylamino-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (16) (R = H, R-1 = C₂H₅).

Un mélange de 0,5 g de chloro-4 benzothienopyrimidine (4) et de 5 cm³ de monoéthylamine anhydre est chauffé à l'autoclave à 100° pendant 5 heures. Après évaporation à sec sous vide on reprend le résidu dans l'eau, alcalinise avec de la soude et extrait à l'éther diéthylique. On recristallise dans l'éther éthylique, rendement, 0,27 g (50%), F = 202°; ir: ν cm⁻¹ 3220, 1590 (NH).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{11}N_3S$: C, 62,87; H, 4,84; N, 18,33. Trouvé: C, 62,96; H, 4,87; N, 18,55.

N-Pipéridino-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (16) (R, R-1 = (CH₂)₆).

Une solution de 0,5 de chloro-4 benzothienopyrimidine (4) dans 12,5 cm³ de pipéridine est chauffée au reflux pendant 1 heure. On évapore à sec sous vide, ajoute 20 cm³ d'eau, alcalinise à la soude et extrait à l'éther éthylique, rendement, 0,43 g (70%), F = 80° cristallisable dans l'éther éthylique; ir: ν cm⁻¹ 1600 et 1550 (C=C et C=N).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{15}N_3S$: C, 66,90; H, 5,61; N, 15,61. Trouvé: C, 66,93; H, 5,64; N, 15,62.

Méthylthio-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (18).

Une solution de 0,6 g de benzothienopyrimidine thione (6) et de 0,21 g d'éthylate de sodium dans 10 cm³ d'éthanol anhydre est chauffée au reflux 15 minutes. On ajoute 0,75 g de sulfate diméthylque et continue le reflux pendant 7 heures. On évapore à sec sous vide, reprend dans 10 cm³ d'eau et essore, rendement, 0,74 g (70%), F = 134° cristallisable dans l'éther éthylique; ir: ν cm⁻¹ 1600, 1565 (C=C et C=N).

Anal. Calculé pour $C_{11}H_9N_2S_2$: C, 56,90; H, 3,47; S, 27,56. Trouvé: C, 56,86; H, 3,25; S, 27,56.

Phénylthio-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (17) (R = C₆H₅).

On dissout 0,2 g de sodium dans 25 cm³ de thiophénol par chauffage à 110°. Après addition de 1,3 g de chloro-4 benzothienopyrimidine (4) on chauffe pendant 3 heures au reflux. Après refroidissement, on dissout dans la soude à 10% et extrait à l'éther, rendement, 0,55 g (30%), F = 98°, cristallisable dans l'éther éthylique.

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{10}N_2S_2$: C, 65,30; H, 3,43; N, 9,52. Trouvé: C, 65,34; H, 3,63; N, 9,41.

Benzylthio-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (19).

Elle est préparée comme le dérivé 18 par chauffage au reflux pendant 5 heures d'une solution de 0,5 g de benzothienopyrimidinethione (6),

0,30 g de sodium et 0,57 g de chlorure de benzyle dans 20 cm³ d'éthanol anhydre, rendement, 0,56 g (60%), F = 118°, cristallisable dans l'éthanol.

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₃N₂S₂: C, 66,23; H, 3,92; N, 9,09. Trouvé: C, 66,41; H, 3,82; N, 9,18.

(Cyano-2 éthylmercapto)-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (17) (R = CH₂CH₂CN).

Une solution de 1 g de benzothienopyrimidinethione (6) dans 15 cm³ d'acrylonitrile est additionnée de 3 gouttes de triton B et portée au reflux pendant 2 heures 30. On essore après refroidissement, rendement, 0,61 g (50%), F = 259° (acétone); ir: ν cm⁻¹ 2265 (C=N).

Anal. Calculé pour C₁₃H₉N₂S₂: C, 57,56; H, 3,34; N, 15,49. Trouvé: C, 57,39; H, 3,27; N, 15,66.

Carboxyméthylmercapto-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (17) (R = CH₂CO₂H).

Une solution de 0,99 g de benzothienopyrimidinethione (6) et de 0,44 g d'acide monochloracétique dans 5 cm³ de soude 2*N* est chauffée au reflux pendant 2 heures 30. On dilue avec 10 cm³ d'eau, acidifie par l'acide chlorhydrique et essore, rendement, 0,9 g (70%), F = 270° (acide acétique); ir: ν cm⁻¹ 1730 (C=O), 1600 et 1535 (C=C et C=N).

Anal. Calculé pour C₁₂H₉N₂O₂S₂: C, 52,18; H, 2,92; N, 10,14. Trouvé: C, 52,15; H, 3,01; N, 10,23.

Ester méthylique.

Il est obtenu par chauffage au reflux pendant 5 heures d'une solution de 0,85 g de chlorobenzothienopyrimidine (4) et de 5,18 g de thioglycolate de méthyle sodé dans 70 cm³ de dioxanne, rendement, 0,66 g (60%), F = 140° (éthanol); ir: ν cm⁻¹ 1745 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₀N₂O₂S₂: C, 53,80; H, 3,47; N, 9,65. Trouvé: C, 53,66; H, 3,26; N, 9,80.

N-Formylhydrazino-4 benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (8).

Une solution de 0,72 g d'hydrazino-4 benzothienopyrimidine (5) dans 20 cm³ d'acide formique est chauffée au reflux pendant 30 minutes. On évapore sous vide, reprend le résidu dans 20 cm³ et essore, rendement, 0,44 g (70%), F = 239° (dioxanne); ir: ν cm⁻¹ 3205, 1610 (NH), 1685 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₁H₈N₄OS: C, 54,10; H, 3,30; N, 22,94. Trouvé: C, 53,91; H, 3,30; N, 22,70.

Triazolo-1,3,4[1,2-*c*]benzothieno[2,3-*e*]pyrimidine (21).

Une solution de 0,6 g de *N*-formylhydrazino-4 benzothienopyrimidine (8) et de 1 cm³ d'oxychlorure de phosphore dans 25 cm³ de dioxanne est chauffée au reflux avec agitation pendant 1 heure. On évapore à sec sous vide, ajoute 25 cm³ d'eau au résidu et essore le précipité, rendement, 0,19 g (20%), F = 212° (dioxanne); ir: (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1605 et 1495 (C=C et C=N); rmn (DMSO-*d*₆): δ ppm 7,75 (massif, H-8 H-9), 8,25 (massif, H-7 H-10), 8,65 (singulet, H-3), 9,70 (singulet, H-5).

Anal. Calculé pour C₁₁H₈N₄S: C, 58,41; H, 2,67; N, 24,77; S, 14,15. Trouvé: C, 58,15; H, 2,66; N, 24,70; S, 14,36.

Méthyl-3 triazolo-1,3,4[1,2-*c*]benzothieno[2,3-*e*]pyrimidine (22).

Une solution de 1 g d'hydrazino-4 benzothienopyrimidine (5) dans 20 cm³ d'acide acétique est chauffée au reflux 2 heures. On évapore à sec et recristallise le résidu dans l'acide acétique, rendement, 0,83 g (75%), F = 94°; ir: ν cm⁻¹ 1620 et 1510 (C=C et C=N); rmn (DMSO-*d*₆): δ ppm 7,75 (massif, H-8 H-9), 8,30 (massif H-7 H-10), 9,80 (singulet, H-5), 3,30 (singulet, CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₂H₈N₄S: C, 60,00; H, 3,36; N, 23,33. Trouvé: C, 59,90; H, 3,43; N, 23,40.

Tétrazolo[1,5-*c*]benzothieno[2,3-*e*]pyrimidine (23).

Une solution de 0,7 g d'hydrazino-4 benzothienopyrimidine (5) et de 0,4 g de nitrite de sodium dans un mélange de 10 cm³ d'acide acétique et de 40 cm³ d'eau est agitée 1 heure à température ambiante. On essore le précipité et recristallise dans l'acide acétique, rendement, 0,43 g (60%), F = 212°; ir: ν cm⁻¹ 1610 et 1490; rmn (DMSO-*d*₆): δ ppm 7,75 (massif, H-8 H-9), 8,30 (massif, H-7 H-10), 10,15 (singulet, H-5).

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₄S: C, 52,87; H, 2,22; N, 30,83. Trouvé: C, 52,70; H, 2,44; N, 30,67.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1a) M. Robba, P. Touzot et R. M. Riquelme, *Tetrahedron Letters*, 4549 (1972); (b) M. Robba, P. Touzot et R. M. Riquelme, *C. R. Acad. Sci. (C)*, **276**, 1591 (1973).
- (2) A. I. Travin et O. Y. Magidson, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **77** (1967).
- (3) J. R. Beck et A. J. Yahner, *J. Org. Chem.*, **38**, 2450 (1973).
- (4) G. G. De Angelis et H. J. E. Hess, U. S. Patent No. 3.908,012, 23 Sept. 1975.
- (5) G. G. De Angelis et H. J. E. Hess, U. S. Patent No. 3.950,525, 13 Avr. 1976.
- (6) R. Smrz, J. O. Jilek, K. Sindelar, B. Kakac, E. Svatek, J. Holubek, J. Grimova et M. Protiva, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **41**, 2771 (1976).
- (7) V. Niementowski, *J. Prakt. Chem.*, **51**, 564 (1895).
- (8) D. E. L. Carrington, K. Clarke et R. M. Scowston, *J. Chem. Soc. (C)*, 3903 (1971).
- (9) A. Reissert, *Ber.*, **61**, 1680 (1928).
- (10) E. W. McClelland et A. J. Gait, *J. Chem. Soc.*, **129**, 921 (1926).
- (11) A. Reissert et E. Manus, *Ber.*, **61**, 1308 (1928).
- (12) M. Polonovski et H. Schmitt, *Bull. Soc. Chim. France*, 616 (1950).
- (13) A. Albert et G. Catteral, *J. Chem. Soc. (C)*, 1533 (1967).

English Summary.

3*H*-benzothieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-one (3) was synthesized by bimolecular cyclising the 3-amino-2-carbomethoxybenzothiophene (1) with formamide. The electrophilic substitution of 3 afforded *N*-methylated lactam derivatives, the structure of which was assigned by ¹H nmr and unequivocal synthesis. The synthesis of benzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (7) was achieved by desulphurization of the 3*H*-benzothieno[3,2-*d*] [3,2-*d*]pyrimidine-4-thione (6) or by oxydation of the 4-hydrazinobenzothieno[3,2-*d*]pyrimidine (5).