

ACTION D'AMINES ET DE DÉRIVÉS D'HYDRAZINES SUR LES N-(3-CARBÉTHOXY-2-THIÉNYL) IMINOÉTHERS : SYNTHÈSE DE THIÉNO [2,3-d] PYRIMIDIN-4(3H)-ONES

K. DRIDI, M.L. EL EFRIT, H. ZANTOUR*

* *Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, Campus Universitaire 1060, Tunis,-Tunisie*

(Soumis en septembre 1998, accepté en novembre 1998)

RESUME: Les N-(3-carbéthoxy-2-thiényl) iminoéthers 2, obtenus à partir des 2-amino-3-carbéthoxythiophènes 1, réagissent avec les amines primaires et les dérivés d'hydrazines pour conduire à des thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-ones 3 et 4. Du point de vue mécanistique, la réaction fait intervenir un intermédiaire isolable l'amidine 3'.

ABSTRACT: N-(3-carbethoxy-2-thienyl) iminoethers 2, obtained from 2-amino-3-carbethoxythiophenes 1, react with primary amines and hydrazines derivatives to give thieno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-ones 3 and 4. From a mechanistic view point, the reaction proceeds by the intermediary amidines 3' which were isolated.

INTRODUCTION

Les nombreuses applications que trouvent les thiéno pyrimidinones dans le domaine médical [1-4] expliquent l'intérêt constant que portent les chercheurs à ce type de composés. Des études récentes citent en particulier leurs propriétés anticonvulsantes [5], analgésiques [6], antitumorales [7], bactéricides [8] et anti-HIV [9].

Nous nous proposons dans ce travail de décrire une nouvelle voie de synthèse de thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-ones par action d'amines primaires et de dérivés d'hydrazines sur les N-(3-carbéthoxy-2-thiényl) iminoéthers 2.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les 2-amino-3-carbéthoxythiophènes 1, obtenus par la réaction de Gewald [8,10,11], réagissent de la même manière que la plupart des amines primaires aromatiques sur les orthoesters pour conduire aux iminoéthers 2 correspondants [12] (Figure-1).

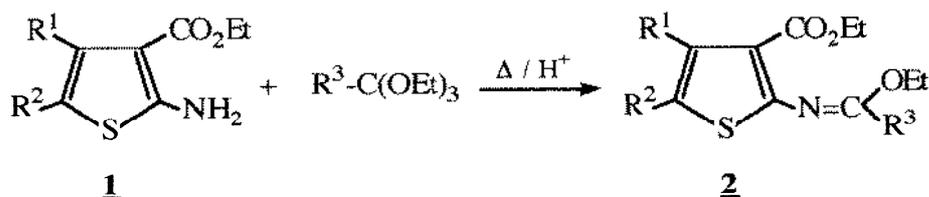
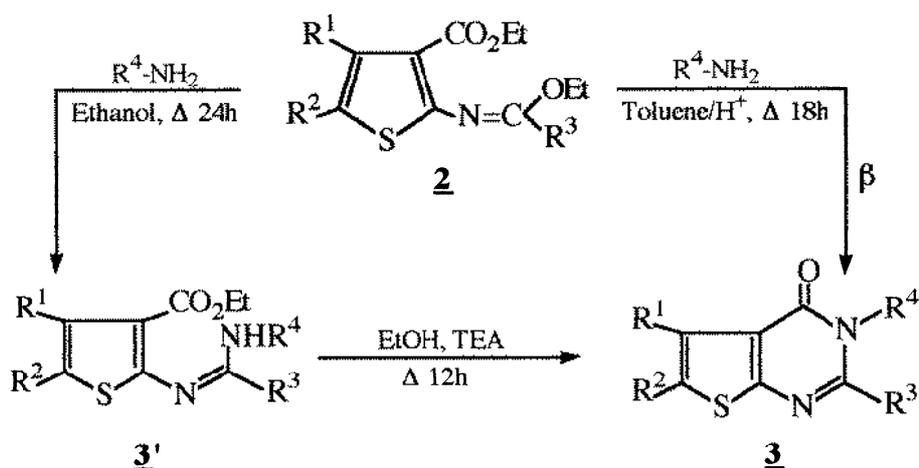


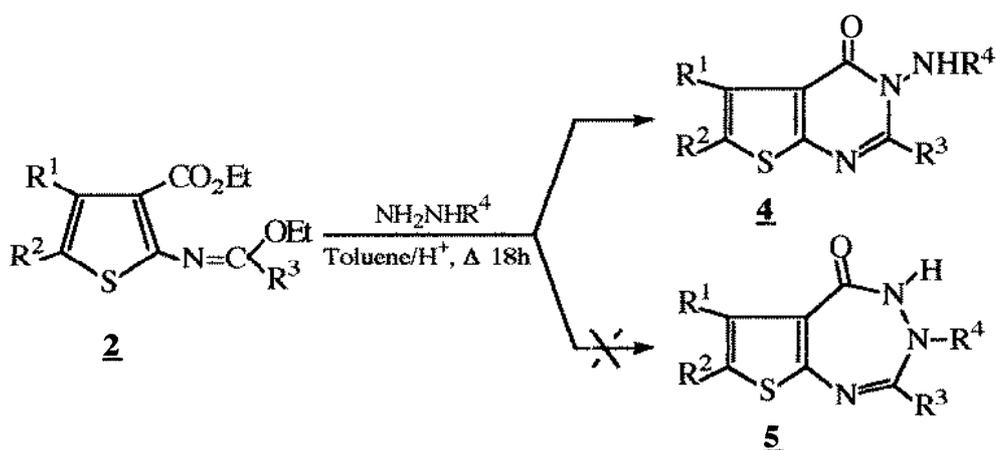
Figure-1

Soumis à l'action des amines primaires, ces iminoéthers réagissent par leur deux sites électrophiles 1,5 pour conduire aux thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-ones 3 (Figure-2).



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		R ¹	R ²	R ³	R ⁴
3'a	-(CH ₂) ₄		CH ₃	OH	3a	-(CH ₂) ₄		CH ₃	OH
3'b	-(CH ₂) ₄		H	CH ₂ -C ₆ H ₅	3b	-(CH ₂) ₄		H	CH ₂ -C ₆ H ₅
3'c	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH	3c	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	OH
3'd	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ -OH	3d	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ -OH
					3e	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ -C ₅ H ₄ N
					3f	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	
					3g	-(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
					3h	C ₆ H ₅	H	CH ₃	-CH(CH ₃)-C ₆ H ₅
					3i	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)-C ₆ H ₅

Figure-2



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
4a	-(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	H
4b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
4c	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
4d	-(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	C ₆ F ₅
4e	-(CH ₂) ₄		C ₂ H ₅	CH ₃

Figure-3

Deux voies de synthèse sont proposées. La voie α , qui nécessite un chauffage de 24h dans l'éthanol, nous a permis de déterminer le mécanisme réactionnel. Celui-ci débute par une attaque du motif NH_2 de l'amine sur le carbone imidique. L'amidine **3'** ainsi isolée se cyclise par chauffage à reflux d'éthanol et en présence de triéthylamine, en pyrimidinone **3**.

Ces composés sont obtenus directement selon la voie β par chauffage du milieu réactionnel dans le toluène, en présence de quelques gouttes d'acide acétique.

Les hydrazines et leurs dérivés ont le même comportement que celui des amines primaires. En réagissant uniquement par leur motif NH_2 , elles engendrent les thiénoypyrimidinones **4**. En particulier, nous n'observons pas la formation de thiénotriazépinones **5** issues d'une double attaque des doublets des deux azotes du motif hydrazinique, sur le carbone imidique et sur le groupement carboxylate (Figure-3).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été réalisés dans le chloroforme sur un spectromètre Perkin-Elmer Paragon 1000 PC. Les nombres d'onde sont donnés en cm^{-1} . Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans le CDCl_3 sur un Bruker 300 en utilisant le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les températures de fusion ne sont pas corrigées et ont été déterminées par la méthode des capillaires avec un appareil Büchi. Les valeurs des constantes de couplage sont données en Hz.

Iminoéthers 2

On agite à température ambiante pendant 48h un mélange de 0,1 mole de 2-amino-3-carbéthoxythiophène et de 0,12 mole d'orthoester, en présence de quelques gouttes d'acide acétique. L'alcool libéré est ensuite évaporé et le résidu huileux distillé sous vide. On récupère l'iminoéther **2** avec des rendements de l'ordre de 80%.

Amidines 3'

On chauffe à reflux d'éthanol pendant 24h, un mélange équimoléculaire de N-(3-carbéthoxy-2-thiényl) iminoéther **2** et d'amine primaire. Après évaporation du solvant, on verse sur le résidu obtenu de l'eau glacée jusqu'à précipitation de l'amidine **3'**.

Thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-ones 3 et 4.

Voie α : L'amidine **3'** obtenue selon la voie α est chauffée pendant 12h dans l'éthanol en présence de triéthylamine. Après refroidissement et évaporation du solvant, on récupère un solide que l'on identifie aux thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-ones **3**.

Voie β : Un mélange de 0,1 mole d'amine ou d'hydrazine et de N-(3-carbéthoxy-2-thiényl) iminoéther **2** est chauffé à reflux de toluène pendant 18h, en présence de quelques gouttes d'acide acétique. L'élimination du solvant permet l'obtention des pyrimidinones **3**.

Lorsque l'amine utilisée dérive du chlorhydrate d'hydroxylamine (synthèse des composés **3a, c**) la réaction nécessite la présence d'un équivalent de triéthylamine et un chauffage de 24h dans l'éthanol. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 100 ml d'eau glacée. Le précipité formé est

filtré, lavé à l'eau puis recristallisé dans un solvant approprié.

3'a: F = 108°C; Rdt = 86 %. IR: $\nu_{\text{NH,OH}}$ = 3327, 3406, 3520; ν_{CO} = 1692; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1653. RMN¹H : 6,25(s large, 2H); 4,23(q, 2H, J = 7,2); 2,68-2,63(m, 5H); 2,45(m, 2H); 1,74(m, 4H); 1,32(t, 3H, J = 7,2). RMN¹³C : 165,1(CO); 161,2; 133,7; 132,1; 130,3; 117,2; 59,1(-O-CH₂); 24,9; 24,3; 23,0; 22,6; 21,9 et 14,3(-O-CH₂-CH₃).

3'b: F = 112°C; Rdt = 92%. IR: ν_{NH} = 3325; ν_{CO} = 1687; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1655. RMN¹H : 7,72(s, 1H); 7,45(m, 5H); 6,32(s large, 2H); 4,22(m, 3H); 2,72-2,65(m, 2H); 2,47(m, 2H); 1,66(m, 4H); 1,36(t, 3H).

3'c: F = 96°C; Rdt = 76%. IR: $\nu_{\text{OH,NH}}$ = 3332, 3408, 3520; ν_{CO} = 1693; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1648. RMN¹H: 7,28(m, 5H); 7,10(s, 1H); 6,42(s large, 2H); 4,25(q, 2H, J = 7,2); 2,72(q, 2H, J = 7,5); 1,29(m, 6H).

3'd: F = 117°C; Rdt = 88%. IR: $\nu_{\text{OH,NH}}$ = 3386, 3425, 3495; ν_{CO} = 1690; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1645. RMN¹H: 4,25(q, 2H, J = 7,2); 4,02(t, 2H, J = 6,85); 3,85(s large, 1H); 3,43(t, 2H, J = 6,85); 2,72(q, 2H, J = 7,5); 2,45(s, 3H); 2,32; 1,83(m, 2H); 1,32(m, 6H).

3-Hydroxy-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydrobenzo [b] thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one 3a. F = 136°C; Rdt = 72 %. IR: ν_{OH} = 3365; ν_{CO} = 1662; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1554. RMN¹H: 9,72(s large, 1H); 2,7-2,6(m, 5H); 2,45(m, 2H); 1,72 (m, 4H). RMN¹³C : 163,2(CO); 161,6; 133,2; 132,1; 129,5; 118,2; 24,7; 24,3; 23,1; 22,5; 22,1.

3-Benzyl-5,6,7,8-tétrahydrobenzo [b] thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one 3b.

F = 144°C; Rdt = 76 %. IR: ν_{CO} = 1669; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1556. RMN¹H: 8,31(s large, 1H); 7,23(s, 5H); 5,12(s, 2H); 2,65(m, 2H); 2,45(m, 2H); 1,88(m, 4H). RMN¹³C: 164,2(CO); 156,8; 134,7; 130,1; 128,5; 127,0; 119,8; 117,4; 102,6; 42,3; 24,7; 23,9; 22,6; 22,4.

2-Ethyl-3-hydroxy-5-phénylthiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one 3c.

F = 130°C; Rdt = 81 %. IR: ν_{OH} = 3368; ν_{CO} = 1659; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1552. RMN¹H : 9,84(s large, 1H); 7,43-7,23(m, 5H); 7,02(s, 1H); 2,86(q, 2H, J = 7,5); 1,29(t, 3H, J = 7,5). RMN¹³C: 163,4(CO); 156,0; 155,4; 138,4; 134,9; 129,2; 127,4; 120,5; 118,2; 25,9(-CH₂-CH₃); 10,1(-CH₂-CH₃).

2-Ethyl-3-(3-hydroxypropyl)-5,6-diméthylthiéno [2,3-d] pyrimidin-4 (3H)-one 3d.

F = 96°C; Rdt = 88 %. IR: ν_{OH} = 3380, 3448; ν_{CO} = 1658; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1547. RMN¹H: 4,02(t, 2H, J = 6,85); 3,80(s large, 1H); 3,43(t, 2H, J = 6,85); 2,72(q, 2H, J = 7,5); 2,45(s, 3H); 2,31(s, 3H);

1,82(m, 2H); 1,32(t, 3H, J = 7,5). RMN ¹³C : 162,1(CO); 159,3; 155,9; 130,2; 128,8; 120,7; 60,3; 45,7; 22,7; 12,8; 12,7; 11,2.

2-Ethyl-5,6-diméthyl-3-(3-picolyl)thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one 3e.

F = 102°C; Rdt = 86 %. IR: $\nu_{\text{CO}} = 1667$; $\nu_{\text{C=N}} = 1551$. RMN ¹H: 8,52(s, 2H); 7,30(m, 2H); 5,36(s, 2H); 2,72(q, 2H, J = 7,2); 2,47(s, 3H); 2,36(s, 3H); 1,28(t, 3H, J = 7,2). RMN ¹³C: 161,2(CO); 158,9; 156,6; [148,7; 147,9; 128,7; 127,9(-C₅H₄N)]; 134,3; 131,8; 129,8; 120,9; 43,3(-CH₂-C₅H₄N); 27,9(-CH₂-CH₃); [12,8; 12,7(-CH₃-thiényl)]; 10,8(-CH₂-CH₃).

3-Cyclopropyl-2-éthyl-5-phénylthiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one 3f.

F = 144°C; Rdt = 86 %. IR: $\nu_{\text{CO}} = 1676$; $\nu_{\text{C=N}} = 1548$. RMN ¹H: 7,42(m, 5H); 6,95(s, 1H); 3,10(q, 2H, J = 7,2); 2,82(m, 1H); 1,32(t, 3H, J = 7,2); 1,22(m, 2H), 0,86(m, 2H). RMN ¹³C: 165,3(co); 156,1; 154,8; 139,1; 134,7; 129,2; 127,4; 120,5; 117,6; 26,6; 25,4(-CH₂-CH₃); 20,1; 11,6; 10,5(-CH₂-CH₃).

2-Ethyl-3-phényl-5,6,7,8-tétrahydrobenzo [b] thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one 3g.

F = 133°C; Rdt = 84 %. IR: $\nu_{\text{CO}} = 1681$; $\nu_{\text{C=N}} = 1551$. RMN ¹H: 7,26(m, 5H); 2,86(m, 4H); 2,45(q, 2H, J = 7,2); 1,82(m, 4H); 1,24(t, 3H, J = 7,2). RMN ¹³C: 162,7(CO); 158,2; 149,8; 138,3; 130,5; 128,8; 128,2; 127,1; 126,1; 117,8; 26,8; 24,9; 24,7; 22,9; 22,3.

2-Ethylphényl-5-phényl-2-méthylthiéno [2, 3-d] pyrimidin-4(3H)-one 3h.

F = 131°C; Rdt = 73 %. IR: $\nu_{\text{CO}} = 1681$; $\nu_{\text{C=N}} = 1551$. RMN ¹H: 7,8-7(m, 10H); 6,75(q, 1H, J = 7,9); 2,25(s, 3H); 1,85(d, 3H, J = 7,9). RMN ¹³C: 164,3(CO); 160,9; 157,1; 149,8; 138,9; 135,2; 129,1; 127,6; 127,3; 121,9; 120,2; 119,4; 113,3; 38,9; 24,7. $[\alpha]_{\text{D}} = -221,62$ (c = 0,0185; CHCl₃).

2-Ethyl-3-éthylphényl-5,6-diméthylthiéno [2, 3-d] pyrimidin-4(3H)-one 3i.

F = 117°C; Rdt = 62 %. IR: $\nu_{\text{CO}} = 1681$; $\nu_{\text{C=N}} = 1551$. RMN ¹H: 7,35(s, 5H); 6,50(q, 1H, J = 7,8); 2,65(q, 2H, J = 7,2); 2,35(s, 3H); 2,25(s, 3H); 1,90(d, 3H, J = 7,8); 1,15(t, 3H, J = 7,2). RMN ¹³C: 160,5(CO); 158,5; 157,6; 140,0; 129,4; 128,8; 128,4; 128,0; 127,8; 126,3; 125,2; 124,9; 39,4; 28,4; 27,9; [13,9; 12,6(-CH₃-thiényl)]; 11,3(-CH₂-CH₃). $[\alpha]_{\text{D}} = -90$ (c = 0,02; CHCl₃).

3-Amino-2-éthyl-5,6,7,8-tétrahydrobenzo[b] thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one 4a.

F = 110°C; Rdt = 63 %. IR: $\nu_{\text{NH}_2} = 3483, 3365$; $\nu_{\text{CO}} = 1667$; $\nu_{\text{C=N}} = 1546$. RMN ¹H: 4,85(s large, 1H); 2,92(q, 2H, J = 7,2); 2,75(m, 4H); 1,81(m, 4H); 1,30 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,30(t, 3H, J = 7,2). RMN ¹³C: 164,2(CO); 157,8; 131,4; 129,8; 120,4; 115,6; 26,9; 24,8; 23,6; 23,0; 22,7; 11,3.

3-Phénylamino-2,5,6-triméthylthiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one 4b.

F = 139°C; Rdt = 65 %. IR: $\nu_{\text{NH}} = 3326$; $\nu_{\text{CO}} = 1678$; $\nu_{\text{C=N}} = 1549$. RMN ^1H : 7,5-6,5(s, 5H_{arom}); 7,25(s large, 1H); 2,67(s, 3H); 2,45(s, 3H); 2,36(s, 3H). RMN ^{13}C : 162,3(CO); 157,9; 134,3; 132,7; 132,0; 131,8; 129,8; 128,7; 127,9; 120,9; 13,2(-C₂H₅); [12,8; 12,7(-C₂H₅-thiényl)].

2-Ethyl-3-phénylamino-5-phénylthiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one 4c.

F = 192°C; Rdt = 78 %. IR: $\nu_{\text{NH}} = 3326$; $\nu_{\text{CO}} = 1681$; $\nu_{\text{C=N}} = 1560$. RMN ^1H : 7,5-6,5(m, 10H_{arom}); 7,27(s large, 1H); 7,01(s, 1H); 2,72(m, 2H); 1,24(t, 3H, J = 7,3). RMN ^{13}C : 164,7(CO); 160,9; 157,3; 145,8; 139,3; 134,9; 129,1; 127,5; 127,4; 121,8; 120,2; 119,2; 113,3; 26,7(-CH₂-CH₃); 10,5(-CH₂-CH₃).

3-Pentafluorophénylamino-2-éthyl-5,6,7,8-tétrahydrobenzo [b] thiéno [2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one 4d.

F = 168°C; Rdt = 67 %. IR: $\nu_{\text{NH}} = 3329$; $\nu_{\text{CO}} = 1683$; $\nu_{\text{C=N}} = 1555$. RMN ^1H : 7,23(s large, 1H); 2,95(q, 2H, J = 7,2); 2,75 (m, 4H); 1,81(m, 4H); 1,32(t, 3H, J = 7,2). RMN ^{13}C : 163,7(CO); 157,3-113,6(m, C₆F₅ + C_{arom}) 26,6(-CH₂-CH₃); 24,9; 24,5; 23,2; 22,4; 10,5(-CH₂-CH₃).

3-Méthylamino-2-éthyl-5,6,7,8-tétrahydrobenzo[b]thiéno [2,3-d] pyrimidin-4(3H)-one 4e.

F = 82°C; Rdt = 55 %. IR: $\nu_{\text{NH}} = 3312$; $\nu_{\text{CO}} = 1674$; $\nu_{\text{C=N}} = 1545$. RMN ^1H : 5,73(q, 1H, J = 5,7); 2,95(m, 4H); 2,75(m, 5H); 1,82(m, 4H); 1,32(t, 3H, J = 7,2). RMN ^{13}C : 161,5(CO); 158,0; 132,4; 130,6; 120,2; 116,6; 37,9; 26,6; 25,0; 24,8; 22,9; 22,7; 10,8.

REFERENCES

- [1] V.D. Patil, D.S. Wise, L.L. Wotring, L.C. Bloomer and L.B. Townsend; *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 423.
- [2] E.A. Glazer and J.W. Mc Farland; U.S. 4, 725, 599. *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 231654.
- [3] S.R. Klein, M.I. Lim, W. Ren and J.H. Burchenal; *Eur. Pat. Appl. EP 71,227. Chem. Abst.* **1983**, 99, 22863e.
- [4] A.P. Vinogradoff, N.P. Peet and S. Sunder; *Eur. Pat. Appl. EP 234, 557. Chem. Abstr.* **1988** 108, 6042k.
- [5] M. Santagati, M. Modica, A. Santagati, F. Russo and S. Spampinato; *Pharmazie* **1996**, 51, 7. *Chem. Abstr.* **1996**, 124, 289408a.
- [6] U.S. Pathak; S. Singh and J. Padh; *Indian J. Chem. Sect. B* **1991**, 300(6), 618.
- [7] T. Aono, S. Marui, F. Itom, M. Yamaoka and M. Nakao; *Eur. Pat. Appl. EP 733,633. Chem. Abstr.* **1996**, 125, 328725u.
- [8] E.F. Elslager, P. Jacob and L.M. Werbel; *J. Het. Chem.* **1972**, 9,775.
- [9] F. Jourdan, D. Ladurée and M. Robba; *J. Het. Chem.* **1994**, 31, 305.
- [10] K. Gewald, E. Schinke and H. Böttcher; *Chem. Ber.* **1966**, 99, 94.
- [11] D.W.H. MacDowell and T.B. Patrick; *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 244.
- [12] R. M. Roberts and R.M. Dewolfe; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2411.