

fallen die Oxime anfangs häufig ölig aus, erstarren aber im Verlauf der weiteren Nitritzugabe. Nach dem Waschen mit wenig Wasser wird noch feucht aus Eisessig bzw. verdünnter Essigsäure umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1d–1g

10 mmol des betreffenden Pyrazolons (vgl. ^{1,2)}) werden in der Mischung aus 150 ml Äthanol und 15 ml 25proz. Salzsäure gelöst und langsam mit 11 mmol Isoamylnitrit in 20 ml Äthanol versetzt. Nach 24 h Stehen wird abgesaugt und aus Essigsäure umkristallisiert. Bei 1d wird die Reaktion bei 50° ausgeführt. Für 1f wird, trotz Umkristallisieren aus dem selben Lösungsmittel ein völlig anderer Schmelzpunkt als der für diese auf einem anderen Weg dargestellten Verbindung in der Literatur angegebene gefunden. Daher wird die Identität unserer Verbindung durch eine Analyse zusätzlich belegt.

1-Methylisatinoxim (4)

Zur heißen Lösung von 8,06 g (50 mmol) 1-Methylisatin¹⁷⁾ in 400 ml Wasser und 20 ml Äthanol werden 3,82 g (55 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 10 g Natriumacetat in 50 ml Wasser zugegeben. Es wird 30 min weiter erhitzt, bis die Lösung rein gelb gefärbt ist. Nach dem Erkalten erhält man 4 direkt in feinen gelben Nadelchen vom Schmp. 195° (Lit.¹⁸⁾ 180–183°). Ausbeute 7,60 g (80 %).

17 G. Tacconi, P.P. Righetti und G. Desimoni, J. Prakt. Chem. 315, 339 (1973).

18 H.G. Colmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 248, 118 (1888).

Anschrift: Dr. W. Hänsel, 78 Freiburg, Hermann-Herder-Str. 9

[Ph 661]

Fritz Sauter, Gerhard Reich und Peter Stanetty

Methaqualon-analoge Benzothienopyrimidine

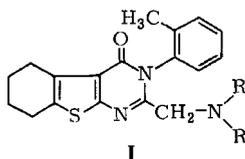
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Österreich
(Eingegangen am 12. Januar 1976).

Eine Reihe von basisch substituierten 2-Methyl-3-(*o*-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-onen 1a–d wurde durch dehydratisierende Cyclisierung der entsprechenden 2-Acylamino-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäure-*o*-toluidide erhalten. Die Methaqualon-analogen Substanzen 4a und 4b wurden ebenfalls synthetisiert, vorzugsweise über die Äthoxymethylenverbindungen 3a und 3b.

Methaqualon-like Benzothienopyrimidines

A group of basically substituted 2-methyl-3-(*o*-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones 1a–d was synthesized by cyclization of the corresponding 2-acylamino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-3-carboxylic *o*-toluidides. The methaqualone analogues 4a and 4b were also prepared, preferably via the ethoxymethylen compounds 3a and 3b.

In Fortführung unserer Arbeiten über Thieno- und [1]Benzothieno[2,3-d]pyrimidine¹⁾ beschäftigten wir uns auch mit der Synthese von solchen 2-Methyl-3-(o-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-onen, welche an der 2-Methylgruppe einen basischen Substituenten tragen (allgemeine Formel I).



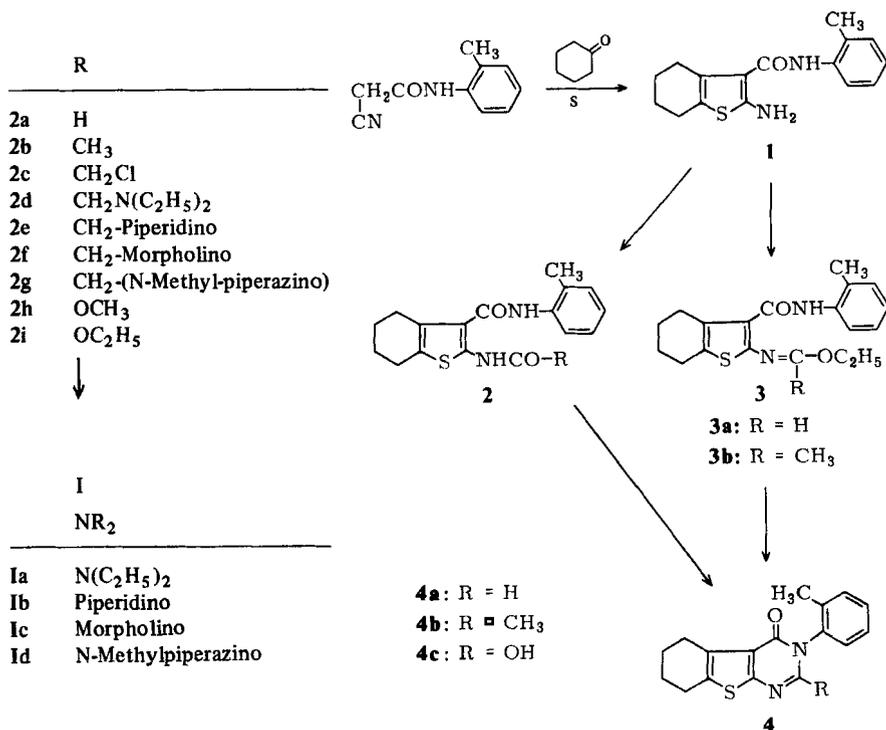
Ähnliche Verbindungen ohne basische Substitution wurden in Hinsicht auf die praktische Bedeutung von Methaqualon (= 2-Methyl-3-(o-tolyl)-chinazolin-4(3H)-on) als Hypnoticum wegen der formalen Analogie des Chinazolin- und des Thieno[2,3-d]pyrimidin-Systems in der letzten Zeit synthetisiert: so besonders verschiedene Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one²⁾, in geringem Umfang aber auch entsprechende [1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one³⁾, wobei aber gerade das dem Methaqualon am ehesten entsprechende Derivat, das 2-Methyl-3-(o-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on noch nicht in der Literatur erscheint.

Im Gegensatz zur genannten Vorliteratur waren aber unsere Arbeiten nicht primär auf die engere Methaqualon-Analogie ausgerichtet, sondern sollten sich auch an den von *Kozhevnikov* und Mitarb.⁴⁾ als potentielle Hypnotica und Anticonvulsiva beschriebenen 2-Dialkylaminomethyl-3-(o-tolyl)-chinazolin-4(3H)-onen orientieren.

Ried und *Kahr*²⁾ hatten ihre 2-Methylprodukte über die nach *Shvedov* und *Grinev*⁵⁾ erhältlichen Thieno[2,3-d]1,3-oxazin-4-one synthetisiert. Im Gegensatz dazu benutzten wir unsere schon früher vielfach verwendete Methode der dehydratisierenden Cyclisierung von 2-Acylamino-benzo[b]thiophen-3-carbonsäureamiden, welche aus dem in Analogie zu *Gewald* und Mitarb.⁶⁾ erhältlichen **1** leicht zugänglich sind. Diese Ringschlußreaktion kann zwar normalerweise nach zwei methodischen Varianten durchgeführt werden, nämlich durch Erhitzen mit verd. wäßrigem Alkali bzw.

- 1 Bisher letzte Arbeit über kondensierte [1]Benzothieno[2,3-d]pyrimidine: F. Sauter, W. Deinhammer und P. Stanetty, *Monatsh. Chem.* 105, 1258 (1974). Bisher letzte Arbeit über [1]Benzothieno[2,3-d]pyrimidine im engeren Sinn: F. Sauter, W. Deinhammer, *Monatsh. Chem.* 105, 558 (1974).
- 2 W. Ried und E. Kahr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 716, 219 (1968); G. Gronowitz und Mitarb., *Acta Pharm. Suec.* 1968, 563; J. Fortea und Mitarb., *Afinidad* 1973, 119, 225; *C.A.* 79, 61 411n, 105 175v.
- 3 M.S. Manhas, S.D. Sharma und S.G. Armin, *J. Med. Chem.* 1972, 106; M. Nakanishi und M. Shiraki, *Japan. Pat.* 73 42271 (28. Okt. 1972); *C.A.* 78, P 29 795j.
- 4 Y.V. Kozhevnikov und Mitarb., *Khim. Farm. Zh.* 1970, 22; *C.A.* 74, 99 978n (1971).
- 5 V.J. Shvedov und A.N. Grinev, *Khim. Geterotsik Soed.* 1966, 515; *C.A.* 70, 11 659 (1968).
- 6 K. Gewald, E. Schinke und H. Böttcher, *Chem. Ber.* 99, 94 (1966).

durch Erhitzen in wasserfreiem Glycerin auf ca. 180°; bei der vorliegenden Substanzklasse ist aber nur die Glycerinmethode erfolgreich.



Wie aus dem Formelschema ersichtlich, wurden außer den basischen Zielverbindungen der allgem. Formel I auch einige Produkte der engeren Methaqualon-Analogie angestrebt. Dabei zeigte sich, daß – anders als bei dem von uns früher für Cyclisierungen verwendeten⁷⁾ 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäureamid – durch Erhitzen in konz. Ameisensäure kein Ringschluß eintritt, sondern nur die N-Formylverbindung 2a erhalten wird. Diese kann dann nach der Glycerinmethode zu 4a cyclisiert werden. 4a kann auch unter wesentlich mildereren Bedingungen durch Umsetzung von 1 mit Orthoameisensäureäthylester zur Äthoxymethylenverbindung 3a und anschließende Cyclisierung erhalten werden. In gleicher Weise kann auch die dem Methaqualon strukturell am nächsten stehende Substanz 4b auf beiden Wegen, vorzugsweise durch die Orthoestermethode erhalten werden. Bei der Glycerinmethode scheinen die Leichtigkeit der Cyclisierung und damit die erzielten Ausbeuten merklich davon abhängig zu sein, in welchem Maße das zu cyclisierende Produkt in

7 F. Sauter, Monatsh. Chem. 99, 1507 (1968).

Glycerin löslich ist: so gibt beispielsweise das nur schlecht in Glycerin lösliche Et₂N-Produkt **2d** nur ca. 40 % Ausbeute, das gut lösliche N-Methyl-piperazinprodukt **2d** dagegen über 80 %.

Beschreibung der Versuche

Schmp. nach *Kofler* unkorrt. Mikroanalysen: Analytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien unter Leitung von Dr. *J. Zak*.

2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (1)

Eine Lösung von 98,0 g Cyclohexanon und 174,0 g Cyanessigsäure-o-toluidid in 500 ml EtOH wurde nach Zugabe von 32,0 g Schwefel auf 30° erwärmt und unter Rühren 100 ml Morpholin so zugetropft, daß die Temp. 50° nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch noch 45 Min. bei 50° gerührt. Nach Abfiltrieren des ungelösten Schwefels wurde das Filtrat abgekühlt und abgesaugt. Weiteres **1** durch Eingießen in Wasser: zusammen 178 g (62,2 %) gelbliche Nadeln (Äthanol), Schmp. 122–124°. C₁₆H₁₈N₂OS (286,4) Ber.: C 67,10 H 6,34 N 9,78; Gef.: C 67,16 H 6,26 N 9,91.

2-Formylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (2a)

10,0 g **1** wurden in 50 ml HCOOH 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten: 7,1 g (64,7 %) farbl. Krist. (Dioxan), Schmp. 232–234° (Zers.). C₁₇H₁₈N₂O₂S (314,4) Ber.: C 64,94 H 5,77 N 8,91; Gef.: C 64,83 H 5,82 N 9,01.

2-Acetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (2b)

30,0 g **1** wurden in 50 ml Acetanhydrid bis zur vollständigen Lösung unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte **2b** aus: 28,2 g (81,8 %) farbl. Krist. (Äthanol), Schmp. 162–163°. C₁₈H₂₀N₂O₂S (328,4) Ber.: C 65,83 H 6,14 N 8,53; Gef.: C 65,72 H 6,08 N 8,54.

2-Chloracetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (2c)

Eine Lösung von 100,0 g **1** in 850 ml absol. CHCl₃ wurde mit 55 ml Chloracetylchlorid versetzt und 2 1/2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Äthanol umkrist.: 95,0 g (75,0 %) farbl. Nadeln, Schmp. 191–192°. C₁₈H₁₉ClN₂O₂S (362,9) Ber.: C 59,58 H 5,28 N 7,72; Gef.: C 59,55 H 5,28 N 7,71.

2-(Diäthylaminoacetylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (2d)

Eine Lösung von 50,0 g **2c** in 300 ml absol. Dioxan wurde nach Zugabe von 70 ml HN(C₂H₅)₂ 1 1/2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde durch Zugabe von Äther die Abscheidung des Diäthylamin · HCl vervollständigt, dieses abgesaugt und das Filtrat im Vak. eingedampft: 51,0 g (92,5 %) blaßgelbe Krist. (Dioxan), Schmp. 178–181°. C₂₂H₂₉N₃O₂S (399,6) Ber.: C 66,13 H 7,32 N 10,52; Gef.: C 66,16 H 7,32 N 10,71.

2-(Piperidinoacetylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (2e)

Ansatz: 33,0 g **2c**, 200 ml Dioxan, 40 ml Piperidin. Durchführung: wie unter **2d**. Ausbeute: 31,5 g (84,1 %) farbl. Nadeln (Äthanol/Dioxan), Schmp. 188–189°. C₂₃H₂₉N₃O₂S (411,6) Ber.: C 67,12 H 7,10 N 10,21; Gef.: C 66,86 H 7,16 N 10,19.

2-(Morpholinoacetyl-amino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (2f)

Ansatz: 40,0 g 2c, 270 ml Dioxan, 56 ml Morpholin. Durchführung: wie unter 2d. Ausbeute: 42,3 g (93,0 %) farbl. Krist. (Dioxan), Schmp. 190–191°. $C_{22}H_{27}N_3O_3S$ (413,5) Ber.: C 63,90 H 6,58 N 10,16; Gef.: C 63,88 H 6,63 N 10,10.

2-[(N-Methyl-N'-piperazinyl)-acetyl-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (2g)

Ansatz: 40,0 g 2c, 250 ml Dioxan, 60 ml N-Methyl-piperazin. Durchführung: wie unter 2d. Ausbeute: 37,8 g (80,5 %) farbl. Krist. (Benzol), Schmp. 188–189°. $C_{23}H_{30}N_4O_2S$ (426,6) Ber.: C 64,76 H 7,09 N 13,13; Gef.: C 64,95 H 7,27 N 13,30.

2-(Methoxycarbonyl-amino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (2h)

12,0 g 1 wurden in 180 ml Chlorameisensäuremethylester 24 Std. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Methanol digeriert und abgesaugt: 10,0 g (69,2 %) farbl. Krist. (Methanol/Benzol), Schmp. 181–185°. $C_{18}H_{20}N_2O_3S$ (344,4) Ber.: C 62,77 H 5,85 N 8,13; Gef.: C 62,93 H 5,94 N 8,20.

2-(Äthoxycarbonyl-amino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (2i)

15,0 g 1 wurden in 300 ml Chlorameisensäureäthylester 28 Std. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten schieden sich feine Nadeln ab, die mit MeOH gewaschen wurden: 16,6 g (88,3 %) farbl. Nadeln (Benzol/Äthanol), Schmp. 145–147°. $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ (358,5) Ber.: C 63,66 H 6,19 N 7,82; Gef.: C 63,90 H 6,25 N 7,85.

2-(Äthoxymethylen-amino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (3a)

20,0 g 1 wurden in 125 ml Orthoameisensäureäthylester 5 Min. unter Rückfluß erhitzt und eingedampft: 20,6 g (86,2 %) gelbe Krist. (Methanol), Schmp. 102–105°. $C_{19}H_{22}N_2O_2S$ (342,5) Ber.: C 66,64 H 6,48 N 8,18; Gef.: C 66,78 H 6,55 N 8,39.

2-[α -Äthoxy-äthyliden)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-o-toluidid (3b)

2,86 g 1 wurden in 16 g Orthoessigsäureäthylester 10 Min. unter Rückfluß erhitzt, das Reaktionsgemisch i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 2,4 g (67,4 %) gelbbraune Krist., Schmp. 116–123° (Zers.). $C_{20}H_{24}N_2O_2S$ (356,5) Ber.: C 67,39 H 6,79 N 7,86; Gef.: C 67,32 H 6,73 N 7,68.

3-(o-Tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (4a)

a) aus 3a: 19,5 g 3a wurden in 100 ml absol. Methanol 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das beim Erkalten ausgefallene Endprodukt (12,1 g, 71,6 %) wurde aus Methanol umkristallisiert; farbl. Kristalle, Schmp. 134–136°. $C_{17}H_{16}N_2OS$ (296,4) Ber.: C 68,89 H 5,44 N 9,45; Gef.: C 68,91 H 5,52 N 9,48.

b) aus 2a: 10,0 g 2a wurden unter N_2 in 250 ml wasserfreies Glycerin, das auf 180° erhitzt war, eingebracht und 30 Min. bei dieser Temp. gerührt. Nach Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in ca. 2 l H_2O gegossen und das abgeschiedene Produkt in Äther aufgenommen. Eindampfen der getrockneten Ätherlösung ergab 9,10 g (96,5 %) Rohprodukt, welches aus Methanol/Aceton umkristallisiert wurde: farbl. Krist., Schmp. 132–135°. $C_{17}H_{16}N_2OS$ (296,4) Gef.: C 68,56 H 5,33 N 9,62.

2-Methyl-3-(*o*-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (4b)

a) aus **2b**: 8,6 g **2b** wurden unter N₂ portionsweise in 250 ml wasserfreies Glycerin, das auf 180° erhitzt worden war, eingebracht. Nach 1 Std. bei gleicher Temp. wurde abgekühlt, das Reaktionsgemisch in ca. 700 ml H₂O gegossen und der abgeschiedene hellbraune Feststoff sofort abgesaugt: 8,1 g (99,6 %) **4b**; nach achtmaligem Umkrist. aus Äthanol/Wasser farbl. Krist. vom Schmp. 156–158°. C₁₈H₁₈N₂OS (310,4) Ber.: C 69,65 H 5,84 N 9,02; Gef.: C 69,51 H 5,94 N 9,15.

b) aus **1** über **3b**: 20,0 g **1** wurden in 80 ml Orthoessigsäureäthylester 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 180 ml *n*-Propanol 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbliebene Rückstand wurde aus Äthanol (Aktivkohle) umkrist.: 17,2 g (79,4 %) beige Krist., Schmp. 156–158°. C₁₈H₁₈N₂OS (310,4) Gef.: C 69,38 H 5,92 N 8,79.

3-(*o*-Tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dion (4c)

Ansatz: 18,7 g **2i**, 950 ml Glycerin. Durchführung: wie unter **4b**. Ausbeute: 14,9 g (91,1 %) farbl. Krist. (Äthanol/Dioxan), Schmp. 320–332° (Zers.). C₁₇H₁₆N₂O₂S (313,4) Ber.: C 65,36 H 5,16 N 8,97; Gef.: C 65,11 H 5,25 N 8,89.

2-(Däthylamino-methyl)-3-(*o*-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (1a)

12,0 g **2d** wurden unter N₂ portionsweise in 1,8 l wasserfreies Glycerin, das auf 180° erhitzt worden war, eingetragen und das Reaktionsgemisch 2 1/2 Std. bei dieser Temp. gerührt. Nach dem Erkalten wurde in 2 l H₂O gegossen und der abgeschiedene dunkle Feststoff abgesaugt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Verteilen zwischen Methylenchlorid und 0,5 N HCl gereinigt. Der nach dem Neutralisieren der wäßrigen Phase mit NaHCO₃ erhaltene sehr feine Niederschlag wurde in Äther aufgenommen. Das nach Eindampfen der getrockneten Ätherlösung erhaltene Produkt (4,5 g, 39,3 %) wurde zweimal aus MeOH umkrist.: beige Krist., Schmp. 116–118°. C₂₂H₂₇N₃OS (381,5) Ber.: C 69,26 H 7,13 N 11,01; Gef.: C 69,16 H 7,17 N 10,85.

2-(Piperidino-methyl)-3-(*o*-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (1b)

Ansatz: 25,0 g **2e**, 750 ml Glycerin. Durchführung: wie unter **1a**, jedoch entfiel die Aufarbeitung über 0,5 N HCl. Ausbeute: 15,3 g (64,0 %) beige Krist. (Methanol), Schmp. 158–161°. C₂₃H₂₇N₃OS (393,6) Ber.: C 70,20 H 6,92 N 10,68; Gef.: C 70,26 H 6,94 N 10,58.

2-(Morpholino-methyl)-3-(*o*-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (1c)

Ansatz: 33,5 g **2f**, 1700 ml Glycerin. Durchführung: wie unter **1a**. Ausbeute: 17,6 g (54,9 %) farblose Nadeln (Methanol), Schmp. 178–180°. C₂₂H₂₅N₃O₂S (395,5) Ber.: C 66,81 H 6,37 N 10,62; Gef.: C 66,69 H 6,42 N 10,66.

2-[*N*-methyl-*N'*-piperazinyl]-methyl]-3-(*o*-tolyl)-5,6,7,8-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (1d)

Ansatz: 40,0 g **2g**, 1500 ml Glycerin. Durchführung: wie unter **1a**. Ausbeute: 30,9 g (80,6 %) farbl. Nadeln (Methanol), Schmp. 184–187°. C₂₃H₂₈N₄OS (408,6) Ber.: C 67,61 H 6,91 N 13,71; Gef.: C 67,64 H 6,95 N 13,86.