

Synthese von [1]Benzothieno[2,3-*c*]pyrazol-Derivaten

Von

F. Sauter und G. Bүйük*

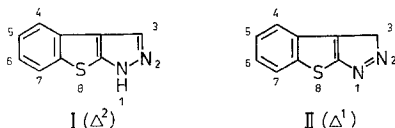
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

(Eingegangen am 15. Februar 1974)

*Syntheses of [1]Benzothieno[2,3-*c*]pyrazoles*

Derivatives of [1]benzothieno[2,3-*c*]pyrazole, a new heterocyclic ring system, were synthesized by 1,3-dipolar cycloadditions: benzo[*b*]thiophene-1,1-dioxide and derivatives thereof reacted with diazomethane and diazoethane to yield substituted [1]benzothieno[2,3-*c*]pyrazolines. A similar reaction with ethyl diazoacetate gave the corresponding cyclopropa[*b*][1]benzothiophene-2,2-dioxide derivative.

In Fortführung unserer Arbeiten zu Synthesen kondensierter schwefelhaltiger Heterocyclen¹ wurden in der vorliegenden Arbeit erstmalig Derivate der neuen heterocyclischen Ringsysteme 1*H*-[1]Benzothieno[2,3-*c*]pyrazol (I) und 3*H*-[1]Benzothieno[2,3-*c*]pyrazol (II) her-

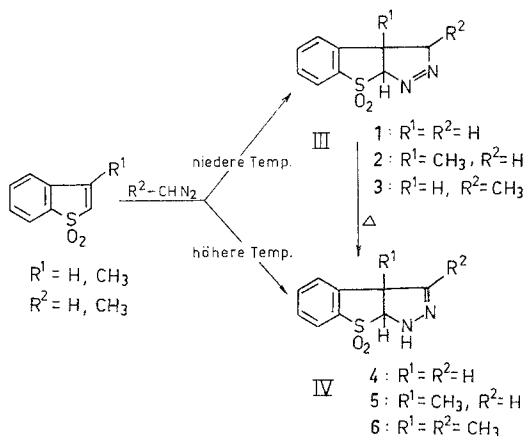


gestellt. Die Synthese solcher Verbindungen erfolgte durch Anwendung der durch Huisgen² in die Systematik der 1,3-dipolaren Cycloadditionen einbezogenen Reaktion von Diazoalkanen mit Alkenen, Cycloalkenen etc.³ auf das Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid sowie auf dessen 3-Methyl-Derivat: durch Umsetzung der ätherischen Lösungen dieser Verbindungen mit Diazomethan- bzw. Diazoäthanlösung konnten die Verbindungen vom Typ des 3*H*-[1]Benzothieno[2,3-*c*]pyrazolins (Δ^1 -Formen: **1**, **2**) in guter Ausbeute gewonnen werden. Erhitzen dieser Verbindungen (z. B. in den meisten Fällen schon in Dioxan)

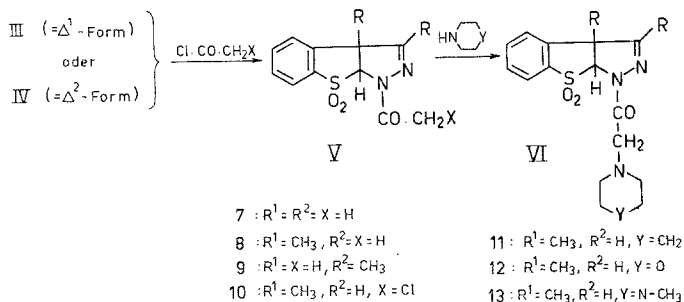
* Neue Anschrift: Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich, Universitätsstraße 6/8, CH-8006 Zürich, Schweiz.

gab die tautomeren Δ^2 -Formen, d. h. die 1*H*-[1]Benzothieno[2,3-*c*]pyrazolin-Derivate **4** und **5**, welche auch auf direktem Wege, bei höheren Reaktionstemperaturen (meist schon bei 100°), erhalten werden können.

Die Isomerisierung von Formeltyp III zu IV erfolgt je nach Substitution unterschiedlich leicht: z. B. zeigt sich bei **3** selbst nach Erhitzen in Xylol noch keine N—H-Bande im IR-Spektrum. Die Strukturzuordnung erfolgte in allen Fällen über die entsprechenden IR- bzw. NMR-Spektren.



Umsetzung der Δ^1 - (III) ebenso wie der Δ^2 -Pyrazoline (IV) mit Acetylchlorid bzw. Chloracetylchlorid führte zu den gleichen Acetylverbindungen (V: **7**, **8**, **9**) bzw. zum gleichen Chloracetylderivat (V: **10**), aus welchem durch Umsetzung mit sek. Aminen entsprechende basische Derivate (allgem. Formel VI) erhalten wurden.

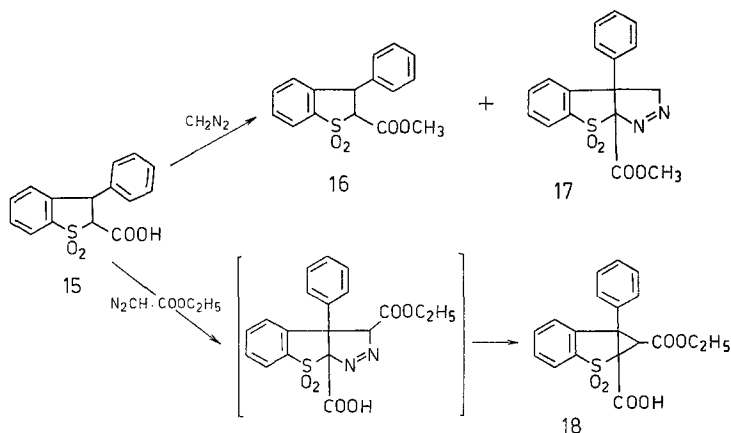


Bezüglich der Frage nach der Anellierungsrichtung bei allen hier besprochenen Reaktionen, d. h. bezüglich der Frage, ob aus (3-Methyl)-

Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid mit Diazoalkanen [1]Benzothieno[2,3-*c*]- oder -[3,2-*c*]pyrazole gebildet werden, konnte auf Strukturaufklärungen verzichtet werden, da die erst in jüngster Zeit erschienene Untersuchung von *Helder* und Mitarb.⁴ über die Reaktion von Diazo-methan mit Sulfonyl-aktivierten Doppelbindungen die [2,3-*c*]-Anellierung als praktisch gesichert erscheinen läßt: *Helder* et al. zeigten nämlich, daß sowohl bei Divinylsulfon als auch bei Phenyl-vinylsulfon das NMR-Spektrum des primären Reaktionsproduktes ein A_2B_2 -System aufweist, was nur für die postulierten Δ^1 -Pyrazoline mit Substitution in Position 3 möglich ist.

Bei Reaktionen von 2- bzw. 2,3-(di)substituierten Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxiden mit Diazoalkanen sowie mit Diazoessigestern wurden erwartungsgemäß je nach Stabilität der primären Cycloadditionsprodukte verschiedene Reaktionsprodukte erhalten:

1. Umsetzung von 2-Brom-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid mit Diazo-methan lieferte unter HBr-Eliminierung 1*H*-[1]Benzothieno[2,3-*c*]pyrazol (**14**), und nicht dessen 8a-Brom-3a,8a-dihydro-Derivat; dieses Reaktionsverhalten ist im Einklang mit den Erwartungen auf Grund von analogen Befunden⁵ bei anderen vergleichbaren heterocyclischen Systemen.



2. Umsetzung⁶ des durch Oxydation aus 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure erhältlichen 2-Carboxy-3-phenyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxids (**15**)*

a) mit Diazomethan gab neben der normalen Veresterung zu **16*** auch in geringer Ausbeute 8a-Methoxycarbonyl-3a-phenyl-3a,8a-di-

* In den Formelbildern **15** und **16** fehlt eine Doppelbindung (in 2, 3).

hydro-[1]benzothieno[2,3-*c*]pyrazol-8,8-dioxid (17), welches wahrscheinlich in der 3*H*-, d. h. in der Δ^1 -Form vorliegt;

b) mit Diazoessigester gab durch N_2 -Eliminierung aus dem primär entstandenen 3-Äthoxycarbonyl-8*a*-carboxy-3*a*-phenyl-3*a*,8*a*-dihydro-[1]benzothieno[2,3-*c*]pyrazol-8,8-dioxid die Cyclopropa-anellierte Verbindung 1-Äthoxycarbonyl-1*a*-carboxy-6*b*-phenyl-1*a*,6*b*-dihydro-1*H*-cyclopropa[*b*][1]benzothiophen-2,2-dioxid (18), d. h. ein höher substituiertes Derivat einer Verbindung, die schon von *Badger* und Mitarb.⁷ nach Umsetzung von Thionaphthen mit Diazoessigester erhalten wurde.

Experimenteller Teil

3*a*,8*a*-Dihydro-3*H*-[1]benzothieno[2,3-*c*]pyrazol-8,8-dioxid (1)

Eine Lösung von 8,3 g Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid in 1000 ml Äther wurde bei Raumtemperatur mit einem großen Überschuß äther. Diazo-methanol-Lösung versetzt und mehrere Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei 1 in reiner Form auskristallisierte: Schmp. 142—144°; Gesamtausb. (einschließlich einer 2. Fraktion durch Einengen der Ätherlösung) 9,2 g.

$C_9H_8N_2O_2S$. Ber. C 51,91, H 3,87, N 13,45.
Gef. C 51,81, H 3,98, N 13,29.

3*a*-Methyl-3*a*,8*a*-dihydro-3*H*-[1]benzothieno[2,3-*c*]pyrazol-8,8-dioxid (2)

Eine äther. Lösung von 9,0 g 3-Methyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid wurde mit überschüss. äther. CH_2N_2 -Lösung versetzt und nach mehrtäg. Stehen bei Raumtemperatur eingedampft: 11,1 g, allmählich erstarrender Rückstand; nach mehrfachem Umkristallisieren aus *EtOH* farblose Nadeln, Schmp. 104—107°.

$C_{10}H_{10}N_2O_2S$. Ber. C 54,04, H 4,53, N 12,60.
Gef. C 54,16, H 4,58, N 12,75.

3-Methyl-3*a*,8*a*-dihydro-3*H*-[1]benzothieno[2,3-*c*]pyrazol-8,8-dioxid (3)

Eine Lösung von 6,6 g Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid in 1000 ml Dioxan wurde mit überschüss. äther. Diazoäthan-Lösung versetzt, nach mehrtäg. Stehen bei Raumtemperatur vom Äther befreit und die verbleibende Dioxanlösung etwa 3 Stdn. auf dem sied. Wasserbad erhitzt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand (7,1 g) aus *EtOH* umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 167—168°.

$C_{10}H_{10}N_2O_2S$. Ber. C 54,04, H 4,53, N 12,60.
Gef. C 54,39, H 4,49, N 12,75.

3*a*,8*a*-Dihydro-1*H*-[1]benzothieno[2,3-*c*]pyrazol-8,8-dioxid (4)

8,3 g Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid in 200 ml Dioxan; Reaktion und Aufarbeitung wie bei 2: Rohprodukt (9,8 g); nach Umkristallisieren aus *EtOH* hellgelbe Nadeln, Schmp. 130—131°.

$C_9H_8N_2O_2S$. Ber. C 51,91, H 3,87, N 13,45.
Gef. C 51,85, H 3,85, N 13,70.

3 a-Methyl-3 a,8 a-dihydro-1H-[1]benzothieno[2,3-c]pyrazol-8,8-dioxid (5)

9,0 g 3-Methyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid in 1500 ml Dioxan; Reaktion und Aufarbeitung wie bei **2**; Rohprodukt 10,7 g. Nach Umkristallisieren aus *EtOH* (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 217—219° (nach Änderung der Kristallstruktur ab etwa 165°).

$C_{10}H_{10}N_2O_2S$. Ber. C 54,04, H 4,53, N 12,60.
Gef. C 54,12, H 4,59, N 12,75.

3,3 a-Dimethyl-3 a,8 a-dihydro-1H-[1]benzothieno[2,3-c]pyrazol-8,8-dioxid (6)

7,9 g 3-Methyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid. Reaktion und Aufarbeitung wie bei **3**. Rohausb. 8,3 g; aus *EtOH* farblose Kristalle, Schmp. 124—125°.

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$. Ber. C 55,91, H 5,12, N 11,86.
Gef. C 55,79, H 5,06, N 12,01.

1-Acetyl-3 a,8 a-dihydro-1H-[1]benzothieno[2,3-c]pyrazol-8,8-dioxid (7)

4,0 g **4** wurden mit einem Überschuß Acetylchlorid unter Rückfluß erhitzt, dann eingedampft. Der Rückstand erstarrte langsam. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus *EtOH* 3,4 g farblose Nadeln, Schmp. 180—181° (nach Änderung der Kristallstruktur ab etwa 145°).

$C_{11}H_{10}N_2O_3S$. Ber. C 52,79, H 4,03, N 11,19.
Gef. C 52,88, H 4,05, N 11,17.

1-Acetyl-3 a-methyl-3 a,8 a-dihydro-1H-[1]benzothieno[2,3-c]pyrazol-8,8-dioxid (8)

a) Aus **5**:

7,3 g **5**; Reaktion und Aufarbeitung wie bei **7**; Ausb. 6,9 g farblose Nadeln (*EtOH*), Schmp. 254—256°.

$C_{12}H_{12}N_2O_3S$. Ber. C 54,53, H 4,58, N 10,60.
Gef. C 54,27, H 4,68, N 10,44.

b) Aus **2**:

Gleiche Reaktion wie bei a), aber mit **2** statt **5**; gleiches Reaktionsprodukt, Schmp. 255—257°.

Gef. C 54,54, H 4,98, N 11,00.

1-Acetyl-3-methyl-3 a,8 a-dihydro-1H-[1]benzothieno[2,3-c]pyrazol-8,8-dioxid (9)

Wie bei **7**, 2,5 g **3**; aus *EtOH* 1,7 g farblose Kristalle, Schmp. 174—176°.

$C_{12}H_{12}N_2O_3S$. Ber. C 54,53, H 4,58, N 10,60.
Gef. C 54,29, H 4,52, N 10,69.

1-Chloracetyl-3a-methyl-3a,8a-dihydro-1H-[1]benzothieno[2,3-c]-pyrazol-8,8-dioxid (10)

5,0 g **5** wurden in 150 ml Chloracetylchlorid 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; nach Eindampfen dunkelrotes Öl, das langsam kristallisierte. Aus Methanol (Aktivkohle): farblose Kristalle, Schmp. 147—148°, Ausb. 5,3 g.

$C_{12}H_{11}ClN_2O_3S$. Ber. C 48,25, H 3,71, N 9,38.
Gef. C 48,06, H 3,67, N 9,51.

3a-Methyl-1-piperidinoacetyl-3a,8a-dihydro-1H-[1]benzothieno[2,3-c]-pyrazol-8,8-dioxid (11)

Eine Lösung von 1,7 g **10** in 200 ml Benzol wurde mit einem Überschuß Piperidin 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand aus EtOH umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 141—142°, Ausb. 1,8 g.

$C_{17}H_{21}N_3O_3S$. Ber. C 58,77, H 6,09, N 12,09.
Gef. C 58,65, H 6,09, N 12,23.

3a-Methyl-1-morpholinoacetyl-3a,8a-dihydro-1H-[1]benzothieno[2,3-c]-pyrazol-8,8-dioxid (12)

Wie bei **11** (aber 3,0 g **10**, Überschuß an Morpholin); aus MeOH 2,9 g farblose Kristalle, Schmp. 121—123°.

$C_{16}H_{19}N_3O_4S$. Ber. C 55,00, H 5,48, N 12,03.
Gef. C 55,21, H 5,45, N 11,84.

3a-Methyl-1-(N-methylpiperazino-acetyl)-3a,8a-dihydro-1H-[1]benzothieno[2,3-c]pyrazol-8,8-dioxid (13)

Wie bei **11** (aber Überschuß an N-Methylpiperazin); aus EtOH 3,1 g farblose Kristalle, Schmp. 163—164°.

$C_{17}H_{22}N_4O_3S$. Ber. C 56,34, H 6,12, N 15,46.
Gef. C 55,84, H 6,07, N 15,42.

1H-[1]Benzothieno[2,3-c]pyrazol-8,8-dioxid (14)

4,9 g 2-Brom-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid wurden in einem Gemisch aus 200 ml Äther und 50 ml Dioxan gelöst und mit 0,06 Mol einer äther. CH_2N_2 -Lösung mehrere Tage bei Raumtemperatur stehengelassen; aus EtOH: 2,1 g farblose Kristalle, Schmp. 298—299°.

$C_9H_6N_2O_2S$. Ber. C 52,42, H 2,93, N 13,58.
Gef. C 52,22, H 3,01, N 13,54.

*2-Carboxy-3-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxid (15)**

7,0 g 3-Phenyl-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure wurden in 30 ml 30proz. H_2O_2 -Lösung aufgeschlämmt und am Wasserbad gewärmt. Nach tropfenweiser Zugabe von etwa 70 ml Ac_2O wurde noch 30 Min. am Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde auf Wasser gegossen, das rohe **15**

* In dem Formelbild fehlt eine Doppelbindung.

(flockiger, gelber Niederschlag) 3mal aus Dioxan—*EtOH* umkristallisiert: 3,9 g gelbe Kristalle, Schmp. 205—212°. Zur Analyse wurde 2mal aus Benzol—Petroläther umkristallisiert, Schmp. 211—212°.

$C_{15}H_{10}O_4S$. Ber. C 62,93, H 3,52, S 11,20.
Gef. C 63,16, H 3,56, S 11,17.

*2-Carbomethoxy-3-phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxyd (16)** und *8a-Carbomethoxy-3a-phenyl-3a,8a-dihydro-3H-[1]benzothieno[2,3-c]pyrazol-8,8-dioxyd (17)*

Eine Lösung von 16,0 g **15** in etwa 150 ml Dioxan wurde mit überschüss. äther. CH_2N_2 -Lösung 2 Tage bei 0° stehengelassen. Das krist. Rohprodukt (2,1 g **16**) wurde aus *EtOH* umkristallisiert (Filtrat *F*): 1,4 g **16**, farblose Kristalle, Schmp. 205—207°.

$C_{16}H_{12}O_4S$. Ber. C 63,99, H 4,03. Gef. C 63,96, H 4,09.

Eindampfen des Filtrates *F* unter vermindertem Druck ergab 15,3 g Rückstand. Dieser wurde in heißem Methanol aufgenommen, wobei eine kleine Menge **17** als kristalliner Rückstand verblieb: nach Umkristallisieren aus Nitrobenzol unter Zusatz von Petroläther farblose Kristalle, Schmp. 246—247°.

$C_{17}H_{14}N_2O_4S$. Ber. C 59,64, H 4,12, N 8,18.
Gef. C 59,82, H 3,99, N 7,98.

1-Carbäthoxy-1a-carboxy-6b-phenyl-1a,6b-dihydro-1H-cyclopropa[b][1]-benzothiophen-2,2-dioxyd (18)

Eine Lösung von 5,0 g **15** in 50 ml Dioxan wurde mit überschüss. Diazoessigester in 100 ml Äther 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen wurde aus *EtOH* (Aktivkohle) umkristallisiert: 3,7 g gelbliche Kristalle. Zur Analyse wurde 2mal aus *EtOH* umkristallisiert, Schmp. 119—121°.

$C_{19}H_{16}O_6S$. Ber. C 61,28, H 4,33. Gef. C 61,20, H 4,18.

Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium der Universität Wien ausgeführt.

Literatur

- ¹ Vorangehende Arbeit über Synthese von kondens. S-haltigen Heterocyclen mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition: *F. Sauter* und *G. Büyük*, *Mh. Chem.* **105**, 254 (1974).
- ² *R. Huisgen*, *Angew. Chem.* **75**, 604 (1963).
- ³ *C. H. Jarboe*, in: *A. Weissberger* (Ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Interscience), Vol. **22**, 195 (1967).

* In dem Formelbild fehlt eine Doppelbindung.

- ⁴ R. Helder, T. Doornbos, J. Strating und B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **29**, 1375 (1973).
- ⁵ R. Fusco, in: A. Weissberger (Ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Interscience), Vol. **22**, 28 (1967).
- ⁶ Wir danken Herrn Dr. L. Otruba aus unserem Arbeitskreis für die Ausführung der Reaktionen zu den Verbindungen **15** bis **18**.
- ⁷ G. M. Badger, H. J. Rodda und J. M. Sasse, *J. Chem. Soc. [London]* **1958**, 4777.

*Prof. Dr. F. Sauter
Institut für Organische Chemie
Technische Hochschule Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich*