

Neue heteroanellierte Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxide

Walter Ried* und Joseph B. Mavunkal¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/M., Laboratorium Niederrad,
Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt am Main 70

Eingegangen am 8. Juli 1977

2-Benzoyl-3-chlorbenzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (**1a**) reagiert mit Semicarbazid, 4-Methylbenzamidrazon, 1,8-Diaminonaphthalin zu **1c–e**, mit KSCN zu dem Senföl **1g**; durch Hydrolyse von **1g** erhält man **1h**, zu dem man auch durch Umsetzung von **1a** mit Ammoniak gelangt. **1a** reagiert mit Natriumazid zu **2b**, mit Hydrazin zu **2a**. Saure Hydrolyse von **1d** führt zur Verbindung **3**. 3-Aminocrotonsäure-ethylester kondensiert mit **1a** zum Pyridinderivat **4**; mit Guanidin, Benzamidin und Acetamidin erhält man die Pyrimidinabkömmlinge **6a–c**. **1g** reagiert mit Anilin zu **5**, **1a** mit *o*-Phenylendiamin, Ethylendiamin und *N*-Methylethylendiamin zu Diazepinverbindungen **8a–c**, mit *o*-Aminothiophenol zum Benzothiazol **9**.

New Hetero Anellated Benzo[*b*]thiophene 1,1-Dioxides

2-Benzoyl-3-chlorobenzo[*b*]thiophene 1,1-dioxide reacts with semicarbazide, 4-methylbenzamidrazone, 1,8-diaminonaphthaline to give **1c–e**, with KSCN to give the isothiocyanate **1g**. The hydrolysis of **1g** and also the reaction of ammonia with **1a** leads to **1h**. **1a** reacts with sodium azide to form **2b**, and with hydrazine to form **2a**. The hydrolysis of **1d** results in **3**. Ethyl β-aminocrotonate condenses with **1a** to the pyridine derivative **4**. The pyrimidine compounds **6a–c** can be prepared by the reaction of **1a** with guanidine, benzamidine and acetamidine respectively. **1g** reacts with aniline to give **5**, *o*-phenylenediamine, ethylenediamine and *N*-methylethylenediamine on reaction with **1a** give the diazepine derivatives **8a–c**. The reaction of **1a** with *o*-aminothiophenol gives the benzothiazole derivative **9**.

Aus 2-Benzoyl-3-chlorbenzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (**1a**)²⁾ können mit bifunktionellen Verbindungen wie Diaminen, Aminocrotonsäure-ethylester, Guanidin, *N*-Phenylthioharnstoff und Amidinen in guten Ausbeuten anellierte Heterocyclen dargestellt werden. Die neuen cyclischen Systeme umfassen fünf-, sechs- und siebengliedrige Ringe.

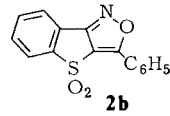
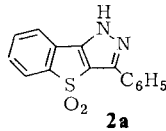
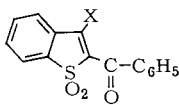
Hydrazin reagiert mit **1a** über die Stufe eines vinylogenen Sulfonsäurehydrazides hinaus unter Kondensation zum 3-Phenyl-1*H*-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol-4,4-dioxid (**2a**)²⁾. Das ringanaloge 3-Phenyl-[1]benzothieno[3,2-*c*]isoxazol-4,4-dioxid (**2b**) wird aus **1a** und Natriumazid erschlossen³⁾, wobei das zunächst erwartete vinyloge Sulfonsäureazid **1b** sich auch bei sehr milden Reaktionsbedingungen einer Isolierung entzieht. Ringschlußreaktionen mit Semicarbazid, 4-Methylbenzamidrazon und 1,8-Diaminonaphthalin schlugen fehl. Statt des erwarteten Imidazolabkömmlings werden ausschließlich ring-

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation, J. B. Mavunkal, Univ. Frankfurt/M. 1977.

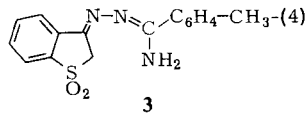
²⁾ W. Ried und W. Ochs, Liebigs Ann. Chem. 1974, 1248.

³⁾ T. L. Gilchrist und C. N. Rees, Carbene, Nitrene und Dihydroaromaten, S. 45, Hüthig Verlag, Heidelberg 1972.

offene Substanzen wie 3-Semicarbazido- (**1c**), 3-(α -Amino-4-methylbenzylidenhydrazino)- (**1d**) und 3-(8-Amino-1-naphthylamino)-2-benzoylbenzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (**1e**) isoliert. (**1c**: $\delta = 6.80, 7.00; 10.25$, NH-Protonen in $[D_6]DMSO/TMS$ i. St.).



	X
1a	Cl
b	N ₃
c	NH-NH-CO-NH ₂
d	NH-N=C-C ₆ H ₄ -CH ₃ -(4) NH ₂
e	
f	OCH ₃
g	NCS
h	NH ₂



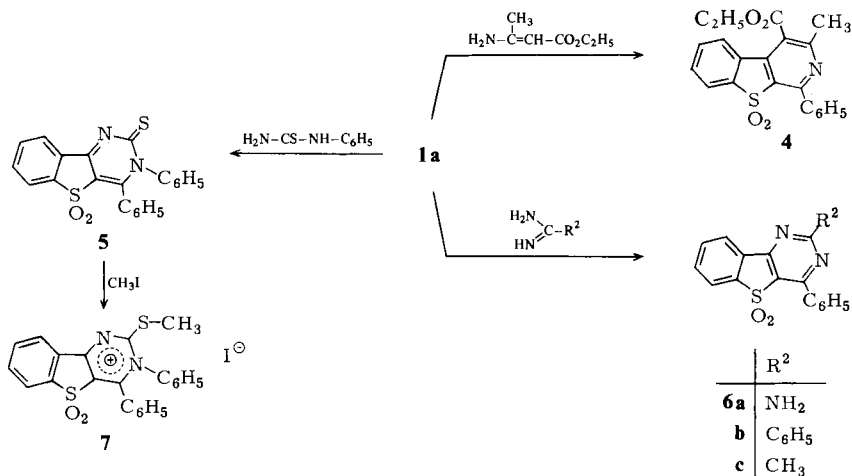
1d erleidet beim Versuch der Cyclisierung eine Säurespaltung und geht in das 3-(α -Amino-4-methylbenzylidenhydrazono)-2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (**3**, $M^+ = 313$, $m/e = 132, 118$) über. Geminale CH₂-Protonen ($\delta = 4.57$ in $[D_6]DMSO, 50^\circ C/TMS$ i. St.) werden ebenso wie die NH₂-Protonen glatt mit D₂O ausgetauscht, so daß die Ausbildung einer Enaminform naheliegt. Die Säurespaltung des Amidrazons **1d** erinnert an die entsprechende Reaktion beim 2-Benzoyl-3-methoxybenzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid (**1f**)²⁾.

Während CH-acide Komponenten wie Acetessigester, Acetylaceton und Malonester mit **1a** nicht zu Ringschlüssen befähigt sind⁴⁾, kann mit 3-Aminocrotonsäure-ethylester glatt cyclisiert werden. Mit ca. 50% Ausbeute entsteht 3-Methyl-9,9-dioxo-1-phenyl-9 λ^6 -[1]benzothieno[2,3-*c*]pyridin-4-carbonsäure-ethylester (**4**). Analog reagieren Guanidin sowie Benz- bzw. Acetamidin mit **1a** zu den Pyrimidinabkömmlingen **6a–c**. In die Reihe anellierter 3,4-Diphenyl-2-thioxo-2,3-dihydro-[1]benzothieno[3,2-*d*]pyrimidin-5,5-dioxide **5** gelangt man aus **1a** und *N*-Phenylthioharnstoff⁵⁾. Andere denkbare zu **5** isomere Strukturen konnten experimentell nicht bestätigt werden.

Das Senföl **1g** (NCS: 2070 cm⁻¹), welches aus **1a** und KSCN hervorgeht, setzt sich mit Anilin in hoher Ausbeute zu **5** um. Mit Methyljodid wird hieraus das Salz **7** dargestellt. **1g** zersetzt sich in wäßriger alkoholischer Lösung zu einem Sulfonsäureamid **1h** (3-Amino-2-benzoyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid). **1h** wurde auch dargestellt durch Einleitung von NH₃ in die THF-Lösung von **1a**. Im IR-Spektrum fallen bei 3360 cm⁻¹ und 3200 cm⁻¹ starke NH-Valenzschwingungen sowie bei 1640 cm⁻¹ eine CO-Absorption auf.

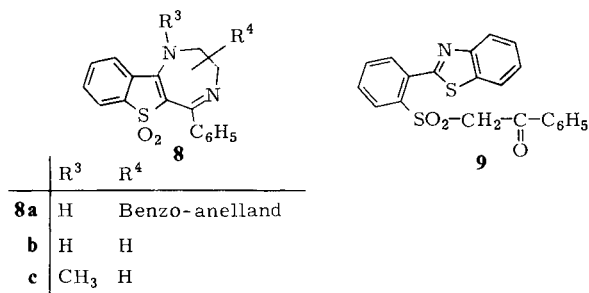
⁴⁾ W. Ried, J. B. Mavunkal und G. Oremek, in Vorbereitung.

⁵⁾ W. Ried, J. B. Mavunkal und H. Knorr, Chem. Ber. **110**, 1356 (1977).



Die Umsetzung von **1a** mit 1,2-Phenylendiamin führt in einer zweistufigen Reaktionsfolge zum 6-Phenyl-12*H*-[1]benzothieno[3,2-*b*][1,5]benzodiazepin-5,5-dioxid (**8a**)²⁾.

Ebenso gelingt die Kondensation mit Ethylendiamin bzw. *N*-Methylethylendiamin zu 5-Phenyl-2,3-dihydro-1*H*-[1]benzothieno[3,2-*e*][1,4]diazepin-6,6-dioxid (**8b**, $\delta = 8.75$, NH in [D₆]DMSO/THF intern) bzw. dessen 1-Methylderivat **8c** ($\delta = 3.50, 4.00, \text{CH}_2$). **8c** entsteht auch durch Methylierung von **8b** und anschließende Basenbehandlung.



Die Umsetzung von **1a** mit *o*-Aminothiophenol führt nicht zum erwarteten Siebenringssystem, sondern unter Zerstörung des Grundgerüsts zum 2-[2-(Phenacylsulfonyl)phenyl]benzothiazol (**9**). Dieser überraschende Reaktionsablauf erklärt sich aus einem Primärangriff der NH₂-Gruppe an C-3 des Eduktes. Im IR-Spektrum fallen die bei 2890 und 2950 cm⁻¹ ausgeprägten CH-Banden sowie bei 1695 cm⁻¹ die CO-Absorption auf. Im Kernresonanzspektrum erscheinen die CH₂-Protonen bei $\delta = 5.72$ (CDCl₃/[D₆]DMSO/TMS, 50 °C).

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Überlassung eines Gitterspektrographen sowie der *Hoechst AG* für Chemikalienspenden. J. B. M. dankt dem *KAAD* für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Schmp.: Electrothermal Apparat, London, unkorrigiert. — IR-Spektren: Perkin-Elmer, Modell 337, KBr-Preßlinge. — ¹H-NMR-Spektren: Varian HA 100. — Abdampfen von Lösungsmitteln: schonend im Rotationsverdampfer.

2-Benzoyl-3-semicarbazidobenzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1c): 0.22 g (2.0 mmol) Semicarbazidhydrochlorid wurden mit 0.11 g (2.0 mmol) Natriummethylat in 50 ml absol. Methanol 1 h gerührt. Zu dem Gemisch wurden langsam 0.61 g (2.0 mmol) **1a** in 20 ml THF getropft. Man entfernte das Lösungsmittel und extrahierte den Rückstand mit Chloroform/Wasser. Die Chloroform-Phase wurde eingengt und der Rückstand aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Ausb. 345 mg (50%) farblose Kristalle vom Schmp. 231 °C.

C₁₆H₁₃N₃O₄S (343.4) Ber. C 55.97 H 3.82 N 12.24 Gef. C 55.92 H 3.70 N 12.33

3-(α-Amino-4-methylbenzylidenhydrazino)-2-benzoylbenzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1d): Zur Lösung von 1.5 g (10 mmol) 4-Methylbenzamidrazon in 100 ml THF tropfte man 1.5 g (5.0 mmol) **1a** in 100 ml THF. Das ausgefallene Nebenprodukt wurde nach 1 h abfiltriert und mehrmals mit warmem THF gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt, der Rückstand aus Aceton oder Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 1.25 g (60%) gelbe Kristalle vom Schmp. 220 °C.

C₂₃H₁₉N₃O₃S (417.5) Ber. C 66.17 H 4.59 N 10.07 Gef. C 66.01 H 4.62 N 10.36

3-(8-Amino-1-naphthylamino)-2-benzoylbenzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1e): Zur Lösung von 0.61 g (2.0 mmol) **1a** in 20 ml THF tropfte man 0.32 g (2.0 mmol) 1,8-Diaminonaphthalin in 20 ml THF. In kurzer Zeit fielen quantitativ gelbe Kristalle aus, die in Wasser aufgenommen wurden. Die Lösung beschichtete man mit Ether und fügte unter ständigem Rühren Na₂CO₃-Lösung zu, bis die wäßrige Phase alkalisch wurde. Die Etherschicht wurde abgetrennt und getrocknet. Aus Benzol erhielt man 0.34 g (40%) rot-braunes Pulver, Schmp. 209 °C.

C₂₅H₁₈N₂O₃S (426.3) Ber. C 70.38 H 4.26 N 6.57 Gef. C 70.00 H 4.40 N 6.40

2-Benzoyl-3-isothiocyanatobenzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1g): 1.5 g (5.0 mmol) **1a** in 50 ml Dimethoxyethan wurden mit 0.50 g (5.0 mmol) Kaliumrhodanid umgesetzt. Nach 1 h filtrierte man das ausgefallene Salz (KCl) ab, engte das Filtrat ein und kristallisierte den Rückstand vorsichtig aus Methylenechlorid/Petrolether (60–90 °C) um. Ausb. 1.3 g (80%) rot-gelbe Kristalle vom Schmp. 147 °C.

C₁₆H₉NO₃S₂ (327.4) Ber. C 58.7 H 2.77 N 4.28 Gef. C 58.72 H 2.77 N 4.10

3-Amino-2-benzoylbenzo[b]thiophen-1,1-dioxid (1h): In die Lösung von 0.61 g (2.0 mmol) **1a** in 50 ml THF wurde 10 min Ammoniak eingeleitet. Ausb. 0.51 g (90%) gelbe Kristalle vom Schmp. 275 °C.

C₁₅H₁₁NO₃S (285.3) Ber. C 63.14 H 3.89 N 4.91 Gef. C 63.43 H 3.67 N 5.05

3-Phenyl-[1]benzothieno[3,2-c]isoxazol-4,4-dioxid (2b): 3.0 g (10 mmol) **1a** in 40 ml absol. DMF wurden mit 0.65 g (10 mmol) Natriumazid umgesetzt. Man ließ das Gemisch 12 h rühren, engte die Lösung ein, löste den Rückstand in heißem, trockenem Aceton und filtrierte. Aus Aceton erhielt man 2.3 g (80%) farblose Kristalle. Schmp. 234 °C.

C₁₅H₉NO₃S (283.3) Ber. C 63.59 H 3.20 N 4.94 Gef. C 63.40 H 3.30 N 4.90

3-(α-Amino-4-methylbenzylidenhydrazono)-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-1,1-dioxid (3): 0.42 g (1.0 mmol) **1d** wurden in 100 ml Ethanol mit 5 ml 2 N HCl 5 h gekocht. Man dampfte den Alkohol ab, nahm den Rückstand in Wasser auf, neutralisierte mit NaOH, extrahierte mit CH₂Cl₂ und kristallisierte aus Xylol um. Ausb. 0.17 g (55%) gelbe Kristalle vom Schmp. 234 °C.

C₁₆H₁₅N₃O₂S (313.4) Ber. C 61.32 H 4.82 N 13.4 Gef. C 61.62 H 4.93 N 13.4

3-Methyl-9,9-dioxo-1-phenyl-9 λ^6 [1]benzothieno[2,3-*c*]pyridin-4-carbonsäure-ethylester (**4**): 0.61 g (2.0 mmol) **1a** in 50 ml absol. THF wurden mit 0.23 g (2.0 mmol) 3-Aminocrotonsäure-ethylester 48 h gekocht. Man zog das THF ab und kristallisierte aus Methanol um. Ausb. 0.380 g (50%) farblose Kristalle vom Schmp. 218–219°C.

C₂₁H₁₇NO₄S (379.4) Ber. C 66.48 H 4.52 N 3.69 Gef. C 66.05 H 4.48 N 3.70

2-Amino-4-phenyl-[1]benzothieno[3,2-*d*]pyrimidin-5,5-dioxid (**6a**): 0.38 g (4.0 mmol) Guanidinhydrochlorid wurde mit 0.22 g (4.0 mmol) Natriummethylat in 50 ml absol. Methanol umgesetzt. Nach $\frac{1}{2}$ h kühlte man die Lösung auf 0°C ab und tropfte 0.61 g (2.0 mmol) **1a** in 20 ml absol. THF zu. Nach $\frac{1}{2}$ h Reaktionszeit wurde das Gemisch auf Raumtemp. erwärmt und weitere 30 min gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel und extrahierte den Rückstand in Chloroform/Wasser. Der Chloroformextrakt wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Benzol/Essigester 1:4). Die blau fluoreszierende Fraktion wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.125 g (20%) farblose Kristalle vom Schmp. 243°C.

C₁₆H₁₁N₃O₂S (309.2) Ber. C 62.10 H 3.59 N 13.59 Gef. C 62.18 H 3.64 N 13.66

2,4-Diphenyl-[1]benzothieno[3,2-*d*]pyrimidin-5,5-dioxid (**6b**): 0.31 g (2.0 mmol) Benzamidinhydrochlorid in 40 ml absol. Methanol wurden mit 0.14 g (2.0 mmol) Natriummethylat unter Eiskühlung umgesetzt. Nach $\frac{1}{2}$ h Reaktionszeit wurden 0.61 g (2.0 mmol) **1a** zugefügt. Das Gemisch wurde $\frac{1}{2}$ h bei 0°C gerührt, danach auf Raumtemp. erwärmt und eine weitere halbe h gerührt. Man engte die Lösung ein und kristallisierte den Rückstand aus Methylenchlorid/Methanol um. Ausb. 0.48 g (65%) farblose Kristalle vom Schmp. 258°C.

C₂₂H₁₄N₂O₂S (370.4) Ber. C 71.33 H 3.81 N 7.56 Gef. C 71.42 H 3.67 N 7.49

2-Methyl-4-phenyl-[1]benzothieno[3,2-*d*]pyrimidin-5,5-dioxid (**6c**) wurde wie **6b** hergestellt. Ausb. 0.25 g (40%) farblose Kristalle vom Schmp. 199°C.

C₁₇H₁₂N₂O₂S (308.3) Ber. C 66.22 H 3.92 N 9.08 Gef. C 66.40 H 4.03 N 9.27

3,4-Diphenyl-2-thioxo-2,3-dihydro-[1]benzothieno[3,2-*d*]pyrimidin-5,5-dioxid (**5**): 0.30 g (1.0 mmol) **1a** in 20 ml Dimethoxyethan wurden mit 0.10 g (1.0 mmol) KSCN umgesetzt. Nach $\frac{1}{2}$ h wurden 0.10 g (1.0 mmol) frisch destilliertes Anilin zugetropft und eine weitere h gerührt. Man zog das Lösungsmittel ab und trennte den Rückstand säulenchromatographisch (Benzol/Essigester 1:4). Aus Chloroform/Petrolether wurde die rote Fraktion umkristallisiert. Ausb. 0.26 g (65%) rote Kristalle vom Schmp. 320°C.

C₂₂H₁₄N₂O₂S₂ (402.4) Ber. C 65.67 H 3.48 N 6.96 Gef. C 65.57 H 3.48 N 7.17

2-Methylthio-5,5-dioxo-3,4-diphenyl-2,3-dihydro-5 λ^6 -[1]benzothieno[3,2-*d*]pyrimidinium-iodid (**7**): 0.40 g (1.0 mmol) **5** wurde in wenig absol. Acetonitril suspendiert und mit der 3fachen äquimolaren Menge Methyljodid bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Ausb. 0.32 g (60%), Schmp. 325°C.

C₂₃H₁₇IN₂O₂S₂ (544.3) Ber. C 50.76 H 3.15 N 5.15 Gef. C 50.62 H 3.06 N 5.52

5-Phenyl-2,3-dihydro-1H-[1]benzothieno[3,2-*e*][1,4]diazepin-6,6-dioxid (**8b**): 0.61 g (2.0 mmol) **1a** in 20 ml absol. THF wurden in eine Lösung von 0.24 g (4.0 mmol) Ethylendiamin in 200 ml absol. THF bei Raumtemp. unter ständigem Rühren eingetropft. Man ließ das Gemisch über Nacht rühren. Das Hydrochlorid des Ethylendiamins wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.4 g (60%) farblose Kristalle vom Schmp. 235°C.

C₁₇H₁₄N₂O₂S (310.4) Ber. C 65.79 H 4.55 N 9.03 Gef. C 65.54 H 4.51 N 9.02

1-Methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-[1]benzothieno[3,2-*e*][1,4]diazepin-6,6-dioxid (**8c**)

Variante 1: 0.62 g (2.0 mmol) **8b** in 20 ml trockenem Aceton wurden mit der 5fachen Menge Methyljodid versetzt und über Nacht unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde entfernt,

der Rückstand in heißem Wasser gelöst und mit 0.2 g (2 mmol) Triethylamin umgesetzt. Das Gemisch extrahierte man mit Methylenchlorid. Aus wenig Methylenchlorid und Petrolether erhielt man farblose Kristalle.

Variante 2: 0.61 g (2.0 mmol) **1a** in 20 ml THF wurden in eine Lösung von 0.30 g (4.0 mmol) *N*-Methylethylendiamin in 200 ml absol. THF bei Raumtemp. unter ständigem Rühren eingetropt. Man ließ das Gemisch über Nacht rühren. Danach filtrierte man ab und engte das Filtrat ein. Der Rückstand wurde aus Methylenchlorid/Petrolether (60–95 °C) umkristallisiert. Ausb. 0.43 g (66%) farblose Kristalle vom Schmp. 231 °C.

$C_{18}H_{16}N_2O_2S$ (324.4) Ber. C 66.65 H 4.95 N 8.64 Gef. C 66.55 H 4.88 N 8.74

2-[2-(Phenacylsulfonyl)phenyl]benzothiazol (9): Zur Lösung von 1.25 g (10 mmol) *o*-Aminothiophenol in 200 ml absol. Eisessig wurden 3.0 g (10 mmol) **1a** portionsweise unter Rühren zugegeben. Nach 90 min wurde der Eisessig abgedampft. Der Rückstand wurde aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert. Ausb. 3.0 g (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 198 °C.

$C_{21}H_{15}NO_3S_2$ (393.5) Ber. C 64.10 H 3.84 N 3.56 Gef. C 64.07 H 3.84 N 3.56

[232/77]