

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

Von

F. Sauter, G. Büyük* und U. Jordis

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

(Eingegangen am 7. Mai 1974)

Synthesis of 1H-[1]Benzothieno[3,2-c]pyrazoles

Derivatives of 1*H*-[1]Benzothieno[3,2-*c*]pyrazole were synthesized by a new method: 1,3-dipolar cycloaddition of substituted benzo[*b*]thiophene-1,1-dioxides with *C*-methyl-*N*-phenyl and *C,N*-diaryl-nitrilimines, resp., gave the corresponding title compounds. The structure was proved by conversion to known compounds.

Im Zuge von Synthesen kondensierter, schwefelhaltiger Heterocyclen¹ wurden in der vorliegenden Arbeit Derivate des nur sehr wenig bearbeiteten²⁻⁴ Ringsystems 1*H*-[1]Benzothieno[3,2-*c*]pyrazol auf neuem Weg hergestellt.

Bisher wurden solche Verbindungen entweder durch Kondensation von 2-Acyl-3-oxo-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxiden mit Phenylhydrazin nach *Cohen* und *Smiles*² oder durch Kondensation von 2-Acyl-3-hydroxy-benzo[*b*]thiophenen mit Phenylhydrazin und anschließende Oxidation zu den entsprechenden Sulfonen nach *Barry* und *McClelland*³ hergestellt.

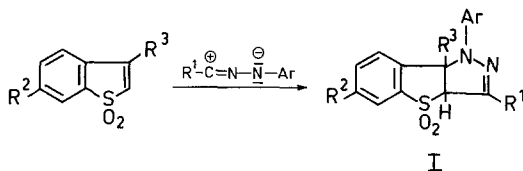
Dagegen erfolgte in unseren Arbeiten die Synthese der Derivate von 1*H*-[1]Benzothieno[3,2-*c*]pyrazol durch die von *Huisgen* und Mitarb.⁵ an anderen Systemen ausgearbeitete 1,3-dipolare Cycloaddition: Durch Umsetzung von Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid sowie von dessen 3-Methyl- und 6-Nitro-Derivat mit *C*-Methyl-*N*-phenyl-nitrilimin bzw. *C,N*-Diarylnitriliminen wurden die entsprechenden Δ^2 -Pyrazoline des Formeltyps **I** hergestellt.

Das zur Herstellung der entsprechenden 3-Methyl-1-phenyl-3*a*,8*b*-dihydro-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol-4,4-dioxide (**1—3**) benötigte *C*-Methyl-*N*-phenyl-nitrilimin wurde nach *Knupfer*⁶ durch Erwärmen

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

des Natriumsalzes des α -Nitroacetaldehydphenylhydrazons in Acetonitril hergestellt.

Die diarylsubstituierten Nitrilimine wurden in Analogie zu von *Huisgen* und Mitarb.⁷ beschriebenen Vorschriften in situ durch Abspaltung von HCl aus den entsprechenden Hydrazidchloriden mittels



Verbindungen des Formeltyps I:

Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Ar
1	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅
2	CH ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅
3	CH ₃	NO ₂	CH ₃	C ₆ H ₅
4	C ₆ H ₅	H	H	C ₆ H ₅
5	C ₆ H ₅	H	CH ₃	C ₆ H ₅
6	C ₆ H ₅	NO ₂	H	C ₆ H ₅
7	C ₆ H ₅	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
8	C ₆ H ₅	H	H	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
9	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	2-Cl-C ₆ H ₄
10	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
11	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	H	C ₆ H ₅

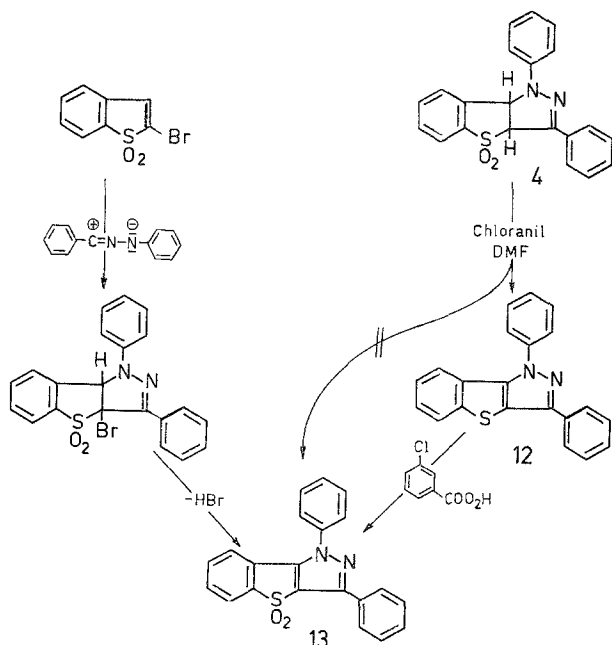
Triäthylamin in Benzol oder durch Erhitzen von 2,5-Diphenyl-tetrazol auf 160° erhalten.

Dabei wurde an Hand von einigen Beispielen gezeigt, daß auch ohne Überschuß des Dipolarophils praktisch quantitative Ausbeuten erzielt werden konnten.

Die Bestimmung der Anellierungsrichtung, das heißt die Entscheidung, ob bei der Cycloaddition 1*H*-[1]Benzothieno[2,3-*c*] oder [3,2-*c*]pyrazole entstehen, erfolgte durch Überführen in literaturbekannte Produkte (z. B. 13) mit eindeutig bekannter Struktur entsprechend dem folgenden Reaktionsschema.

Die bei der Addition von Diphenylnitrilimin an 2-Brom-benzo-*[b]*thiophen-1,1-dioxid auftretende Abspaltung von Bromwasserstoff aus dem nicht isolierten Primäraddukt steht im Einklang mit vergleichbaren Additionen an halogensubstituierte Dipolarophile⁸.

Das auf diesem Weg erhaltene 1,3-Diphenyl-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol-4,4-dioxid (**13**) ist schmelzpunktmäßig mit dem von *Cohen* und *Smiles*² auf anderem Weg (siehe oben!) hergestellten Produkt identisch. Dasselbe gilt für das durch Umsetzung von 1,3-Diphenyl-3*a*,8*b*-dihydro-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol-4,4-dioxid (**4**) mit Chloranil in *DMF* erhaltene 1,3-Diphenyl-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol (**12**) im Vergleich mit dem von *Barry* und *McClelland*³ beschriebenen Produkt.



Die von *Barry* und *McClelland*³ mittels H_2O_2 in *AcOH* durchgeführte Oxidation von **12** zu **13** wurde in eigenen Arbeiten schon bei Raumtemperatur mit praktisch quantitativer Ausbeute mit 3-Chlorperbenzoesäure in Chloroform erreicht.

Es sei besonders betont, daß bei der Umsetzung von **4** mit Chloranil in *DMF* von uns die direkte Bildung von **13** erwartet wurde. Überraschenderweise trat aber dabei gleichzeitig Reduktion der SO_2 -Gruppe zum vollaromatischen **12** auf, eine Reaktion, die auch bei der analogen Umsetzung von 3-(2,4-Dichlorphenyl)-1-phenyl-3*a*,8*b*-dihydro-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol-4,4-dioxid (**11**) zu 3-(2,4-Dichlorphenyl)-1-phenyl-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol (**14**) stattfand.

Die Interpretation dieser Reaktion sowie vor allem die Frage ihrer Verallgemeinerungsfähigkeit wird in laufenden Arbeiten untersucht.

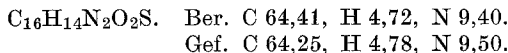
Experimenteller Teil

Im Text verwendete Abkürzung für Ausgangsmaterialien:

- A** Benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid
B Natriumsalz des α -Nitroacetaldehyd-phenylhydrazons⁹
C 3-Methyl-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid
D 3-Methyl-6-nitro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid, hergestellt analog **G**
 (siehe dort)
E α -Chlor-benzaldehyd-phenylhydrazon³
F 2,5-Diphenyltetrazol¹⁰
G 6-Nitro-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid¹¹
H 2-Brom-benzo[*b*]thiophen-1,1-dioxid¹²

3-Methyl-1-phenyl-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-c]pyrazol-4,4-dioxid (1)

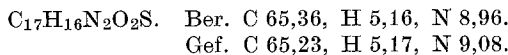
8,3 g **A** und 10,5 g **B** wurden in 250 ml Acetonitril gelöst und etwa 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Sodann wurde vom entstandenen Natriumnitrit abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Äthanol (Aktivkohle) umkristallisiert. Rohausb. 15,8 g. Farblose Nadeln, Schmp. 171—173°.



3,8b-Dimethyl-1-phenyl-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-c]pyrazol-4,4-dioxid (2)

Ansatz: 9,0 g **C**, 8,4 g **B**.

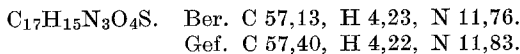
Reaktion und Aufarbeitung analog **1**: Rohausb. 13,1 g. Eine kleine Menge wurde aus *EtOH* unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert: hellgelbe Kristalle, Schmp. 180—181°.



3,8b-Dimethyl-6-nitro-1-phenyl-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-c]pyrazol-4,4-dioxid (3)

Ansatz: 6,7 g **D** und 4,4 g **B**.

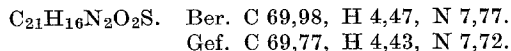
Reaktion und Aufarbeitung analog **1**: Nach Umkristallisieren aus Äthanol (Aktivkohle) 8,0 g gelbe Nadeln, Schmp. 171—173°.



1,3-Diphenyl-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-c]pyrazol-4,4-dioxid (4)

a) aus **E**:

Zu einer sied. Lösung von 16,6 g **A** und 7,0 g **E** in 200 ml absol. Benzol wurden unter Rühren 15,0 g absol. *NEt*₃ tropfenweise zugesetzt. Das sofort ausfallende *NEt*₃ · HCl wurde nach dem Erkalten abgesaugt, die Lösung eingedampft und der Rückstand aus *EtOH* umkristallisiert: 10,8 g hellgelbe Nadeln, Schmp. 183,5—185°.



b) aus **F**:

Eine Mischung von 16,6 g **A** und 6,0 g **E** wurde 3 Stdn. im Autoklaven auf 160° erhitzt und das Reaktionsprodukt aus *EtOH* (Aktivkohle) umkristallisiert: 8,9 g gelbe Nadeln, Schmp. 183—185°.

Gef. C 70,07, H 4,59, N 7,72.

*1,3-Diphenyl-8b-methyl-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol-4,4-dioxid (5)*

a) aus **E**:

Ansatz: 18,0 g **C**, 5,0 g **E** und 21,5 g *NEt*₃.

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **4**: 7,7 g farblose Nadeln, Schmp. 190—191°.

C₂₂H₁₈N₂O₂S. Ber. C 70,56, H 4,84, N 7,48.

Gef. C 70,74, H 5,01, N 7,46.

b) aus **F**:

Ansatz: 18,0 g **C**, 6,0 g **F**.

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **4**: 6,8 g farblose Nadeln, Schmp. 189—191° (*EtOH*/Aktivkohle).

Gef. C 70,51, H 8,96, N 7,41.

*1,3-Diphenyl-6-nitro-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol-4,4-dioxid (6)*

Eine heiß gesätt. Lösung von 0,42 g **G** und 0,46 g **E** in absol. Benzol wurde mit einem Überschuß an *NEt*₃ versetzt, die ausgefallenen Kristalle nach dem Erkalten abgesaugt, mit wenig Benzol, Äthanol, Wasser, Äthanol und Äther in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und aus Toluol/Xylol umkristallisiert; 0,4 g gelbe Kristalle, Zers. ab 250° (nach Veränderung der Kristallstruktur bei etwa 198°).

C₂₁H₁₅N₃O₄S. Ber. C 62,21, H 3,73, N 10,36.

Gef. C 62,54, H 3,68, N 10,04.

*1-(4-Chlorphenyl)-3-phenyl-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol-4,4-dioxid (7)*

1,66 g **A** und eine äquimolare Menge (2,65 g) α -Chlor-benzaldehyd-4-chlorphenylhydrazon wurden in 50 ml absol. Benzol gelöst und bei Rückflußtemp. 5,6 ml absol. *NEt*₃ zugefügt. Anschließend wurde noch 20 Min. unter Rückfluß erhitzt und die Lösung heiß filtriert. Aus dem Filtrat fielen beim Erkalten Kristalle aus, welche aus Xylol umkristallisiert wurden: 3,73 g farblose Stäbchen, Schmp. 194—196°.

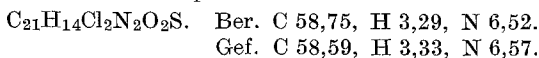
C₂₁H₁₅ClN₂O₂S. Ber. C 63,88, H 3,83, N 7,09.

Gef. C 63,78, H 3,97, N 6,94.

*1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-phenyl-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol-4,4-dioxid (8)*

Ansatz: 0,17 g **A**, 0,30 g α -Chlor-benzaldehyd-3,4-dichlor-phenylhydrazon und 0,5 ml *NEt*₃.

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **6**: nach Umkristallisieren aus Xylol 0,15 g farblose Kristalle, Schmp. 195—197°.



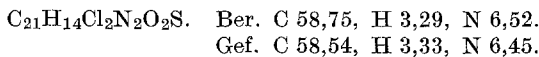
1-(2-Chlorphenyl)-3-(4-chlorphenyl)-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-c]-pyrazol-4,4-dioxyd (9)

Ansatz: 0,17 g **A**, 0,30 g α -Chlor-(4-chlorbenzaldehyd)-2-chlorphenylhydrazon, 0,5 ml NEt_3 .

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **6**: 0,38 g farblose Kristalle, Schmp. 213—216°.

1,3-Di-(p-chlorphenyl)-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-c]pyrazol-4,4-dioxyd (10)

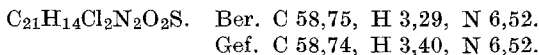
Zu einer Lösung von 2,4 g **A** und 2,0 g α -Chlor-(4-chlorbenzaldehyd)-4-chlorphenylhydrazon in 50 ml absol. Benzol wurden bei Rückflußtemp. 4,8 ml absol. NEt_3 zugefügt und noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und gemeinsam mit dem durch Eindampfen des Filtrates erhaltenen Rückstand aus Xylol umkristallisiert: 2,81 g farblose Kristalle; Schmelzpunkt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Xylol: 197—198,5°.



3-(2,4-Dichlorphenyl)-1-phenyl-3a,8b-dihydro-[1]benzothieno[3,2-c]-pyrazol-4,4-dioxyd (11)

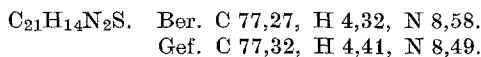
Ansatz: 1,66 g **A**, 3,0 g α -Chlor-(2,4-dichlorbenzaldehyd)-phenylhydrazon und 5 ml absol. NEt_3 .

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **6**: 3,53 g gelbliche Kristalle, Schmp. (aus Xylol) 182—184°.



1,3-Diphenyl-[1]benzothieno[3,2-c]pyrazol (12)

Eine Lösung von 2,0 g **4** und 1,35 g Chloranil in etwa 30 ml *DMF* wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die dunkelbraune Lösung wurde nach dem Erkalten mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt und 3mal mit je 70 ml 2*n*-KOH ausgeschüttelt. Nach weiterem Ausschütteln mit 50 ml 2*n*-HCl und 100 ml H_2O wurde die über Na_2SO_4 getrocknete CH_2Cl_2 -Phase eingedampft. Das Rohprodukt (1,3 g) wurde mit *MeOH* gewaschen und 3mal aus *n*-Butanol (Aktivkohle) umkristallisiert: Schmp. 170—173° (Lit. ³: 171°).



1,3-Diphenyl-[1]benzothieno[3,2-c]pyrazol-4,4-dioxyd (13)

a) aus **H**:

Zu einer Lösung von 1,4 g **H** und 1,3 g **E** wurden bei 80° 3,2 ml NEt_3 zugegeben und noch 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene

$\text{NEt}_3 \cdot \text{HCl} + \text{NEt}_3 \cdot \text{HBr}$ (1,66 g) wurde abfiltriert. Das Filtrat schied nach Stehen über Nacht 1,62 g Kristalle aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus *AcOH* farblose Stäbchen, Schmp. 225—228° (Lit. ³: 225°).

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 70,37, H 3,94, N 7,82.
Gef. C 70,15, H 4,03, N 7,68.

b) aus **12**:

80 mg **12** und 120 mg etwa 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure wurden in 2,5 ml CHCl_3 (p. A.) gelöst und 24 Std. bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wurde die 3-Chlorbenzoesäure abgesaugt und mit etwas CHCl_3 gewaschen. Das Filtrat wurde mit 2 ml 2*n*-NaOH ausgeschüttelt, die wäßr. Phase mit 1 ml CHCl_3 rückgeschüttelt und die vereinigten CHCl_3 -Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 im Luftstrom eingedampft: 70 mg farblose Stäbchen; nach Umkristallisieren aus *AcOH* Schmp. 226—228°.

Mischschmelzpunkt mit dem aus **H** hergestellten Produkt: 225—228°. Vergleichende Dünnschichtchromatogramme (Kieselgel GF Woelm) in Benzol: Äther = 1:1 oder Benzol: Petroläther = 9:1 zeigten ebenfalls die Identität der nach a) bzw. b) hergestellten Produkte.

3-(2,4-Dichlorphenyl)-1-phenyl-[1]benzothieno[3,2-*c*]pyrazol (**14**)

Eine Lösung von 3,53 g **11** und 2,02 g Chloranil in 30 ml *DMF* wurde 140 Min. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten mit 170 ml Et_2O verdünnt. Der hierbei ausfallende schwarze Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et_2O gewaschen. Die Et_2O -Phase wurde 2mal mit je 100 ml 2*n*-NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft: 2,1 g Rohprodukt; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol farblose Nadeln, Schmp. 172—174°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$. Ber. C 63,81, H 3,06, N 7,09.
Gef. C 63,72, H 3,21, N 7,05.

Alle Schmelzpunktbestimmungen wurden nach *Kofler* ausgeführt; die erhaltenen Werte sind unkorrigiert. Die angegebenen Analysenwerte wurden im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien unter der Leitung von Herrn Dr. *J. Zak* ermittelt.

Literatur

- ¹ *F. Sauter* und *G. Büyük*, *Mh. Chem.* **105**, 254 (1974).
- ² *A. Cohen* und *S. Smiles*, *J. Chem. Soc.* **1930**, 406.
- ³ *W. J. Barry* und *E. W. McClelland*, *J. Chem. Soc.* **1935**, 471.
- ⁴ *W. J. Barry*, *I. L. Finar* und *A. B. Simmonds*, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4974.
- ⁵ *R. Huisgen*, *Angew. Chem.* **75**, 604 (1963).
- ⁶ *H. Knußper*, Dissertation, Universität München, 1963.
- ⁷ *R. Huisgen*, *M. Seidel*, *G. Wallbillich* und *H. Knußper*, *Tetrahedron* **17**, 3 (1962).
- ⁸ *R. Huisgen*, *R. Sustmann* und *G. Wallbillich*, *Chem. Ber.* **100**, 1786 (1967).

- ⁹ *E. Bamberger*, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 2626 (1898).
¹⁰ *O. Dimroth* und *S. Merzbacher*, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 2402 (1907).
¹¹ *F. Challenger* und *P. H. Clapham*, J. Chem. Soc. **1948**, 1615.
¹² *F. G. Bordwell*, *B. B. Lampert* und *W. H. McKellin*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1702 (1949).

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