

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53823

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 q, 26

Zgłoszono: 01.IV.1965 (P 108 211)

Pierwszeństwo: 02.IV.1964 dla zastrz. 1, 2, 3
21.I.1965 dla zastrz. 4
Szwajcaria

MKP C 07 d

63/18

Opublikowano: 30.VII.1968

BIBLIOTEKA

UKD

Urzędu Patentowego
Państwa Szwajcarskiego

Współtwórcy wynalazku: dr Ernst Jucker, dr Anton Ebnöther, dr Jean-Michel Bastian, dr Erwin Rissi, dr Andre Stoll

Właściciel patentu: Sandoz A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9, 10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu o ogólnym wzorze 1 i ich addycyjnych soli kwasowych w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, a R_2 i R_3 — atomy wodoru, lub jeden z tych podstawników oznacza atom chlorku albo bromu.

Według wynalazku nowe związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez reakcję 9,10 — dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta [1,2-b]tiofen-4-onu o ogólnym wzorze 2 w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, w obecności amidku metalu alkalicznego lub wodoroku metalu alkalicznego z pochodną pirolidonu — (2), o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, po czym otrzymane związki o ogólnym wzorze 4 poddaje się redukcji do związków o ogólnym wzorze 5, z których odszczepia się wodę i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza w ich sole.

Jako materiały wyjściowe o wzorze 2 według wynalazku stosuje się 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta [1,2-b]tiofen-4-on jak i jego pochodne podstawione w położeniu 6 lub 7 atomem chloru albo bromu.

Jako produkt wyjściowy o wzorze 3 wchodzi w rachubę pirolidon-(2) podstawiony przy azocie pirolidyny grupą metylową, etylową, propylową, izopropylową albo butylową.

Proces według wynalazku prowadzi się, na przykład następująco: do zawiesiny amidku metalu al-

2

kalicznego na przykład amidku litu, sodu, lub potasu w ciekłym amoniaku dodaje się pochodną pirolidonu — (2) o wzorze 3 na przykład 1-metylopirolidon-(2), a następnie związek o wzorze 2 rozpuszczony w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w eterze dwumetylowym. Po pół- albo jednogodzinnym mieszaniu w temperaturze -35° do mieszaniny reakcyjnej dodaje się chlorek amonu i rozpuszczalnik organiczny, na przykład eter dwuetylowy, następnie odpędza amoniak, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się z wodą z lodem i z rozpuszczalnikiem odpowiednim do ekstrakcji, na przykład z dwuchlorometanem, z eterem dwuetylowym lub benzenem. Następnie wyodrębnia się i oczyszcza znanymi metodami związek o wzorze 4.

Redukcję grupy karbonylowej prowadzi się korzystnie za pomocą wodoroku litowo-glinowego lub dwuboranu w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład w czterohydrofuranie. Następnie powstały związek kompleksowy rozkłada się za pomocą nasyconego roztworu siarczanu sodowego, odsącza nieograniczone związki i wyosobnia z przesączu produkt redukcji o wzorze 5 znanymi metodami.

Związek ten można oczyszczać przez krystalizację i ewentualnie przeprowadzać w odpowiednie sole.

Ze związków o ogólnym wzorze 5 można poprzez działanie odpowiednich środków odszczepiających wodę uzyskać związki o ogólnym wzorze 1. Jako

środki odszczepiające wodę stosuje się, na przykład kwasy mineralne, mocne kwasy organiczne, bezwodnik kwasu octowego, chlorek tionylu albo tlenochlorek fosforu. Otrzymane związki wyosobnia się z mieszaniny reakcyjnej i oczyszcza przez krystalizację i/lub drogą przeprowadzenia w odpowiednią sól. Najchętniej stosowane sole to, na przykład chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany, sole kwasu metanosulfonowego, kwasu octowego, malonowego, fumarowego, maleinowego, winowego, sześćhydrobenzoesowego lub p-toluenosulfonowego.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 wykazują cenne właściwości farmakodynamiczne nie dające się przewidzieć na podstawie ich budowy chemicznej. Odznaczają się one silnym działaniem, typowym dla środków antydepresyjnych, które objawia się na zwierzętach między innymi w działaniu cofającym objawy wegetatywne i motoryczne, wywołane rezerpiną lub tetrabenazyną wzmacnianiem działania noradrenaliny i pewnymi efektami sedatywnymi i antycholinergicznymi. Działanie przeciwdepresyjne objawia się w sposób specyficzny, a mianowicie objawy pobudzenia nerwowego szybko cofają się.

Właściwości te występują silnie zwłaszcza w 4-[1-metylo-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5]-cyklohepta[1,2-b]tiofenie.

Toksyczność produktów wytworzonych sposobem według wynalazku jest stosunkowo słaba. Nowe związki powinny znaleźć zastosowanie do leczenia zaburzeń nerwowych i psychicznych a przede wszystkim do leczenia stanów depresyjnych; można je również stosować w terapii zaburzeń psychosomatycznych. Związki te najlepiej podawać w postaci rozpuszczalnych w wodzie soli, dobrze przyswajalnych pod względem fizjologicznym.

Związki o ogólnym wzorze 1 można stosować bezpośrednio jako leki lub w postaci preparatów do użytku jelitowego lub pozajelitowego. W celu wytwarzania preparatów o odpowiednich postaciach miesza się te związki czynne z nieorganicznymi lub organicznymi substancjami obojętnymi pod względem farmakologicznym. Jako substancji pomocniczych używa się na przykład dla tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itd. dla preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itp. dla czopków między innymi oleje i woski naturalne lub utwardzone. Ponadto przygotowane do produkcji mieszanek mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, środki ułatwiające rozpuszczanie, środki słodzące i barwniki, środki aromatyzujące itd.

Stosowane jako materiały wyjściowe pochodne 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu o ogólnym wzorze 2 wytwarza się w następujący sposób: ester 2-tenylodwuetylowy kwasu fosforowego poddaje się kondensacji w odpowiednim bezwodnym rozpuszczalniku organicznym i w obecności alkalicznego środka kondensującego z kwasem o-aldehydoftalowym ewentualnie podstawiony atomem bromu lub chlorku w położeniu 4 lub 5, po czym tak otrzymany kwas 2-[2(2-tienylo)-winylo]-benzoesowy lub jego pochodną chlorową

albo bromową redukuje do odpowiedniego kwasu 2-[2(2-tienylo)-etylo]-benzoesowego, który z kolei poddaje wewnątrzcząsteczkowemu zamknięciu pierścienia w wyniku czego uzyskuje się 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on lub jego pochodne podstawione chlorem lub bromem w położeniu 6 lub 7.

Jako środek redukujący stosuje się na przykład amalgamat sodu w wodnym roztworze alkoholu a jako środek kondensujący dla zamknięcia pierścienia kwas polifosforowy.

W niżej podanych przykładach, które objaśniają wykonanie sposobu według wynalazku nie ograniczając jego zakresu wszystkie temperatury podane są w stopniach Celsjusza; temperatury są niekorygowane.

Przykład I. a) 4-hydroksy-4-[1-metylo-2-keto-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Do 100 ml ciekłego amoniaku podaje się około 0,03 g azotanu żelazowego, następnie porcjami 0,49 g litu i miesza utworzoną ciemnoniebieską mieszaninę w ciągu 30 minut w temperaturze -35° . Do powstałej szarej zawiesiny amidku litu dodaje się 4,56 g 1-metylo-pirolidonu-(2). Po 30 minutach mieszanina powyżej mieszaniny w temperaturze -35° wkrapla się roztwór sporządzony z 5,0 g 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 15 ml absolutnego eteru, po czym miesza całość jeszcze w ciągu dwóch godzin. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się następnie porcjami 4,2 g chlorku amonu i 50 ml eteru. Po odprowadzeniu amoniaku, przy czym temperatura wzrasta do $+10^{\circ}$, miesza się mieszaninę reakcyjną z 300 ml wody z lodem i 100 ml dwuchlorometanu. Warstwę organiczną oddziela się, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się w izopropanolu. Temperatura topnienia $73-86^{\circ}$ (mieszanina diastereoizomerów).

b) 4-hydroksy-4-[1-metylo-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Do zawiesiny 0,95 g wodoru litowoglinowego w 15 ml absolutnego czterohydrofuranu wkrapla się przy stałym mieszanii w temperaturze $5-10^{\circ}$ roztwór z 5,2 g 4-hydroksy-4-[1-metylo-2-keto-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu w 15 ml absolutnego czterohydrofuranu.

Następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia jeszcze w ciągu 1 godziny, oziębia, po czym chłodząc wkrapla 5 ml nasyconego roztworu siarczanu sodu. Powstały osad odsącza i parokrotnie ogrzewa do wrzenia z czterohydrofuranem. Połączone przesącze czterohydrofuranowe odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w 40 ml eteru po czym powstały roztwór ekstrahuje 2n kwasem winowym. Kwaśny wyciąg alkalizuje się następnie 30% ługiem sodowym, wytrącając zasadę przeprowadza do eteru, eterowy roztwór suszy nad węglanem potasu, po czym rozpuszczalnik się odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z benzenem. 4-hydroksy-4-[1-metylo-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen topnieje w temperaturze $155-159^{\circ}$.

c) 4-[1-metylo-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Do roztworu 3,8 g 4-hydroksy-4-[1-metylo-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu w 50 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się 17 ml stężonego kwasu solnego, ogrzewa w ciągu 1 minuty i przy ciśnieniu 12 mm Hg odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml etanolu, rozpuszczalnik odparowuje, a pozostałość rozpuszcza w acetonie. Z roztworu acetonowego krystalizuje po dodaniu 1–2 ml eteru chlorowodorek jako mieszanina izomerów cis-trans, którą wielokrotnie przekrystalizowuje się z etanolu. Temperatura topnienia 258–260° (rozkład).

Stosowany jako materiał wyjściowy 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on wytwarza się w następujący sposób:

Kwas 2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowy.

Do roztworu z 117 g estru tenylo-dwuetylowego kwasu fosforowego (temperatura wrzenia 120–124° przy ciśnieniu 0,06 mm Hg) w 200 ml świeżo przedystylowanego dwumetyloformamidu dodaje się 30 g sproszkowanego, dobrze wysuszonego metanolanu sodu, przy czym roztwór ogrzewa się do temperatury 45–50°. Następnie kolbę wstawia się do naczynia z lodem i wkrapla do niej roztwór 80 g kwasu o-aldehydoftalowego w 200 ml dwumetyloformamidu w taki sposób aby temperatura utrzymywała się między 35–40°, po czym w temperaturze pokojowej miesza się jeszcze w ciągu dalszych 30–60 minut.

Do roztworu reakcyjnego dodaje się następnie dobrze ziebiąc 1600 ml wody o temperaturze 10–15° w wyniku czego wydziela się czerwony olej. Następnie alkalizuje się węglanem potasu, przy czym olej na powrót się rozpuszcza, czerwono-brunatny roztwór wytrząsa się trzykrotnie benzenem po czym nastawia się pH roztworu wodnego ostrożnie przy temperaturze 10–15° kwasem solnym na wartość 4. Po kilku godzinach przechowywania w lodówce odsąca się wytrącony kwas, suszy i przekrystalizowuje z benzenu. Temperatura topnienia kwasu 2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowego wynosi 133–135°. Ług macierzysty wytrząsa się trzykrotnie chlorkiem metylenu, fazę organiczną suszy nad siarczanem sodu, po czym odparowuje przy ciśnieniu 15 mm Hg. Pozostałość wykryształizowuje się z benzenu w wyniku czego uzyskuje się dalszą porcję kwasu o temperaturze topnienia 133–135°.

Kwas 2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowy.

Do 7,5 g sodu zanurzonego w bezwodnym toluenie i stopionego wkrapla się, często wytrząsając 375 g czystej rtęci w taki sposób, że toluen wrze. Mieszaninę ogrzewa się następnie, stale mieszając, do temperatury 120–140°, po czym skoro tylko cały toluen oddestylowuje, studzi do temperatury 50°. Homogeniczny amalgamat zalewa roztworem sporządzonym z 20 g kwasu 2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowego w 150 ml 95% etanolu i wstrząsa mieszaninę w ciągu 30 minut. Następnie oddziela się rtęć, wymywa dwukrotnie etanolem i rozcieńcza połączone roztwory etanolowe 1200 ml wody. Roztwór przesącza się przez ziemię okrzemkową o

wysokim stopniu czystości, zakwasza kwasem solnym i schładza do temperatury 5°. Po kilku godzinach odsąca się wytrącony kwas i krystalizuje z mieszaniny chloroformu i heksanu. Temperatura topnienia 110–111°. 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on

59 ml 84% kwasu fosforowego i 86 g pięciotlenku fosforu miesza się najpierw w ciągu 30 minut w temperaturze 125–130°. Następnie dodaje się w ciągu 30 minut w tej samej temperaturze 20 g sproszkowanego kwasu 2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w temperaturze 125–130° w ciągu dalszych dwóch godzin po czym wylewa ją do 1000 ml wody, powstały roztwór przesącza przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości i ekstrahuje trzykrotnie chlorkiem metylenu. Fazę organiczną wymywa się 2n roztworem węglanu sodu, osusza nad siarczanem magnezu rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość destyluje w wysokiej próżni, przy czym 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on przechodzi przy temperaturze 125–140° i przy ciśnieniu 0,05 mm Hg jako zielony olej.

Przykład II. a) 7-chloro-4-hydroksy-4-[1-metylo-2-ketopirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Do 100 ml ciekłego amoniaku dodaje się mniej więcej 0,03 g azotanu żelazowego, następnie porcjami 0,49 g litu, miesza powstałą ciemnoniebieską mieszaninę w ciągu 30 minut w temperaturze –35°. Do powstałej szarej zawiesiny amidku litu dodaje się 4,56 g 1-metylo-pirolidonu-(2). Po 30 minutowym mieszanii w temperaturze –35° wkrapla się do tej mieszaniny roztwór 5,8 g 7-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 60 ml absolutnego eteru, a następnie miesza jeszcze w ciągu 2 godzin. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się po tym czasie porcjami 4,2 chlorku amonu i 50 ml eteru. Po odparowaniu amoniaku temperatura wzrasta do +10° i mieszaninę reakcyjną miesza się z 300 ml wody z lodem i ze 100 ml dwuchlorometanu. Warstwę organiczną oddziela się, osusza nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu i z metanolu. Temperatura topnienia 165–167°.

b) 7-chloro-4-hydroksy-4-[1-metylo-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Do roztworu sporządzonego z 11,5 g związku otrzymanego pod a) w 60 ml absolutnego czterohydrofuranu wkrapla się w temperaturze 5° 80 ml eterowego roztworu z 0,661 mola wodorku litowoglinowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się 30 minut w temperaturze pokojowej, oziębia do temperatury 5° i wkrapla oziębiając ją 10 ml nasyconego roztworu siarczanu sodu. Powstały w ten sposób osad odsąca się i wymywa wielokrotnie czterohydrofuranem. Połączone przesącze z czterohydrofuranem odparowuje się pozostałość rozpuszcza w 120 ml eteru i roztwór ekstrahuje 2n kwasem siarkowym. Kwaśny wyciąg nastawia się następnie za pomocą 30% ługu sodowego do wartości pH 11, a wytrąconą zasadę przeprowadza do chlorku me-

tylenu. Po osuszeniu roztworu chlorku metylenu nad siarczanem sodu i po odparowaniu rozpuszczalnika zasadę przekrystalizowuje się z benzenu. Temperatura topnienia 90—94°.

c) 7-chloro-4-[1-metylo-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiefen.

Do roztworu sporządzonego z 4,0 g związku otrzymanego pod b) w 50 ml kwasu octowego lodowatego dodaje się 16 ml stężonego kwasu solnego, ogrzewa w ciągu 5 minut do temperatury 100° a następnie odparowuje do sucha przy ciśnieniu 12 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml etanolu, rozpuszczalnik odparowuje, a pozostałość rozciera z 10 ml acetonu.

Otrzymany tym sposobem krystaliczny chlorowodorek przekrystalizowuje się z etanolu. Temperatura topnienia 235—237° (rozkład). (Mieszanina izomerów cis-trans). Stosowany jako materiał wyjściowy 7-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiefen-4-on wytwarza się jak następuje:

3-bromo-5-chloroftalid.

Mieszaninę złożoną z 72,5 g 5-chloroftalidu, 76,6 g N-bromoimidu kwasu bursztynowego i z 0,25 g nadtlenku dwubenzolu ogrzewa się do wrzenia w 4300 ml absolutnego czterochlorku węgla stale mieszając w ciągu 22 godzin. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej przesącza się ją, a przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°. Z krystalicznej pozostałości otrzymuje się po przekrystalizowaniu z acetonu czysty 3-bromo-5-chloroftalid o temperaturze topnienia 108—110°.

Kwas 4-chloroaldehydoftalowy.

59,1 g 3-bromo-5-chloroftalidu zawiesza się w 600 ml wody i zawieszinę ogrzewa do temperatury 100° przy energicznym mieszaniu w ciągu 8 godzin. Następnie oziębia się do temperatury 0°, odsącza kwas 4-chloroaldehydoftalowy i przemycza do odczynu obojętnego wodą z lodem. Otrzymuje się w ten sposób bez dalszego oczyszczania czysty kwas 4-chloro-aldehydoftalowy o temperaturze topnienia 184—186°.

Kwas 4-chloro-2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowy.

Do zawiesiny suchego metanolanu sodu, sporządzonej z 10,4 g sodu w 110 ml dwumetyloformamidu dodaje się kroplami stale mieszając roztwór sporządzony z mieszaniny 36,9 g kwasu 4-chloroaldehydoftalowego i 47,0 g estru 2-tenylodwuetylowego kwasu fosforowego w 130 ml dwumetyloformamidu. Szybkość wkrapiania reguluje się tak, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej wynosiła stale 35—45°. Następnie miesza się jeszcze w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut po czym wylewa do 6000 ml wody. Alkaliczny wodny roztwór zakwasza się ostrożnie do wartości pH 3 rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrąconą substancję odsącza się i po przekrystalizowaniu surowego produktu z etanolu otrzymuje się czysty kwas 4-chloro-2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowy o temperaturze topnienia 198—200°.

Kwas 4-chloro-2-(2-[2-tienylo]-etylo)-benzoesowy.

Do amalgamatu sodu, sporządzonego z 7,0 g sodu i 520 g rtęci dodaje się od razu przy temperaturze

50° zawieszinę sporządzoną z 18,5 g kwasu 4-chloro-2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowego w 350 ml 95% etanolu. Następnie miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, po czym oddziela etanolowy roztwór produktu reakcji od rtęci. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha w temperaturze 60°, a pozostałość rozpuszcza w 1000 ml wody. Roztwór przesącza się a przesącz zakwasza stężonym kwasem solnym. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem, ekstrakty eterowe osusza się nad siarczanem sodu, po czym rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem przy temperaturze 30°. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu otrzymując czysty kwas 4-chloro-2-[2-(tienylo)-etylo]-benzoesowy o temperaturze topnienia 127—128°.

7-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cykloheptan[1,2-b]tiefen-4-on.

Miesza się 104 g pięciotlenku fosforu z 74 ml 80% kwasu fosforowego, po czym mieszaninę stale mieszając ogrzewa do temperatury 140° w ciągu 30 minut. W tej samej temperaturze dodaje się 25,7 g kwasu 4-chloro-2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowego i miesza jeszcze w ciągu dalszych 3 godzin w temperaturze 140°. Następnie jeszcze gorącą mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1400 ml wody. Roztwór ekstrahuje się kilkakrotnie eterem, połączone wyciągi eterowe osusza się nad siarczanem sodu, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°. Pozostałość w postaci gęstej cieczy poddaje się destylacji na łaźni powietrznej pod silnie zmniejszonym ciśnieniem. Temperatura wrzenia 170—180° przy ciśnieniu 0,1 mm Hg. Otrzymany destylat zadaje się mieszaniną eteru i eteru naftowego, przy czym następuje krystalizacja: czysty 7-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiefen-4-on topnieje w temperaturze 63—64°.

Przykład III. a) 6-chloro-4-hydroksy-4-[1-metylo-2-keto-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiefen.

W podobny sposób jak to opisano w przykładzie II a) otrzymuje się żądany związek z 5,8 g 6-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiefen-4-onu w 35 ml absolutnego czterohydrofuranu. Temperatura topnienia produktu, wykrystalizowanego z czterochlorku węgla wynosi 114—115°.

b) 6-chloro-4-hydroksy-4-[1-metylo-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiefen.

Analogicznie jak w przykładzie IIb) otrzymuje się żądany związek, o temperaturze topnienia produktu wykrystalizowanego z acetonu 169—171° (mieszanina diastereoizomerów).

c) 6-chloro-4-[1-metylo-pirolidylideno-(3)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiefen.

W taki sam sposób jak to opisano w przykładzie IIc) odszczepia się ze związku otrzymanego pod b) 1 mol wody. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się następnie w etanolu, rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje najpierw z izopropanolu a następnie z etanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru: 300—305° (rozkład) (mieszanina izomerów cis-trans). Stosowany jako materiał wyjściowy 6-chloro-9,10-dwu-

hydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on wytwarza się następująco:

Kwas 5-chloro-aldehydoftalowy.

Mieszaninę złożoną z 60 g 6-chloro-ftalidu, 61,5 g N-bromosukcinyloksymidu kwasu bursztynowego i 0,15 g nadtlenku ogrzewa się do wrzenia w 4000 ml bezwodnego czterochlorku węgla w ciągu 22 godzin przy stałym mieszanii. Jeszcze gorący roztwór przesącza się, po czym przesącz odparowuje się przy ciśnieniu 15 mm Hg.

Surowy 3-bromo-6-chloro-ftalid ogrzewa się następnie z 400 ml wody w temperaturze 100° w ciągu 8 godzin po czym roztwór przesącza się przez ziemię okrzemkową o dużym stopniu czystości. Po oziębieniu odsącza się wytrącony kwas, a ziemię okrzemkową ogrzewa z ługiem macierzystym do wrzenia powtórnie w ciągu kilku godzin, przesącza na gorąco, po czym roztwór zagęszcza nieco pod zmniejszonym ciśnieniem, w wyniku czego otrzymuje się dalszą porcję kwasu. Po wysuszeniu w próżni w temperaturze 90° kwas topnieje w temperaturze 136—138°.

Kwas 5-chloro-2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowy.

Do zawiesiny sporządzonej z 45,6 g metanolanu sodu w 135 ml dwumetyloformamidu wkrapla się 1—2 ml roztworu sporządzonego z 70 g kwasu 5-chloro-aldehydoftalowego i 89 g estru 2-tienylo-dwumetyloformamidu kwasu fosforowego w 135 ml dwumetyloformamidu, przy czym mieszaninę ogrzewa się do temperatury 35—40°. Następnie kolbę wstawia się do naczynia z lodem i wkrapla tak szybko jak to możliwe pozostałą część roztworu kwasu 5-chloro-aldehydoftalowego i estru 2-tienylo-dwumetyloformamidu kwasu fosforowego w taki sposób aby temperatura wewnątrz kolby utrzymywała się w granicach 35—40°. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej jeszcze w ciągu 30 minut. Dobrze oziębiając roztwór reakcyjny wlewa się do niego powoli w temperaturze 10—15° 4300 ml wody i wodny roztwór wytrząsa z 300 ml benzenu. Wodny roztwór nastawia się następnie ostrożnie w temperaturze 10—15° do wartości pH 3—4 za pomocą 2n kwasu solnego. Po kilku godzinach odsącza się wytrącony kwas i osusza. Temperatura topnienia produktu wykrystalizowanego z benzenu 152—153°.

Kwas 5-chloro-2-[2-tienylo-(2)-etylo]-benzoesowy. Do 18,8 g sodu umieszczonego w bezwodnym toluenie i stopionego dodaje się kroplami często wstrząsając 1250 g czystej rtęci w taki sposób żeby toluen wrzał. Następnie mieszaninę stale mieszając ogrzewa się do temperatury 120—140° i skoro cały toluen oddestyluje, oziębia się do temperatury 60°. Na homogeniczny amalgamat nalewa się roztwór sporządzony z 50 g kwasu 5-chloro-2-[2-tienylo-(2)-winylo] benzoesowego w 350 ml 95% etanolu i mieszaninę tę wstrząsa energicznie w ciągu 1,5—2 godzin. Następnie rtęć się oddziela, wymywa ją trzykrotnie etanolem, po czym połączone roztwory etanolowe rozcieńcza 5000 ml wody. Roztwór przesącza się przez ziemię okrzemkową o dużym stopniu czystości, doprowadza mieszając i oziębiając powoli do wartości pH 1 2n kwasem solnym. Po kilku godzinach odsącza się wytrąco-

ny kwas i przekrystalizowuje z etanolem. Temperatura topnienia 134—135°.

6-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on.

90 ml 84% kwasu fosforowego i 126 g pięciotlenku fosforu miesza się najpierw w temperaturze 125—130° w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się przy tej samej temperaturze w ciągu dalszych 30 minut 30 g drobnosproszkowanego kwasu 5-chloro-2-[2-tienylo-(2)-etylo]-benzoesowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 1 godziny w temperaturze 125—130°, po czym wlewa do 1500 ml wody z lodem, roztwór przesącza przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości i ekstrahuje trzykrotnie chlorkiem metylenu.

Warstwę organiczną wymywa się 2n roztworem węgla sodu, a następnie wodą, suszy nad siarczanem magnezu, rozpuszczalnik odparowuje, a pozostałość przedestylowuje w wysokiej próżni, przy czym 6-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on przechodzi w temperaturze 185—195° i przy ciśnieniu 0,1 mm Hg w postaci oleju, po czym krystalizuje. Temperatura topnienia produktu wykrystalizowanego z eteru 107—108°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on o ogólnym wzorze 1, i ich addycyjnych soli kwasowych w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, R_2 i R_3 atomy wodoru, lub jeden z nich oznacza atom chloru albo bromu **znamienny tym**, że 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w obecności amidku metalu alkalicznego lub wodoru metalu alkalicznego z pochodną pyrrolidonu — (2) o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymane związki o ogólnym wzorze 4 poddaje się redukcji do związków o ogólnym wzorze 5, następnie z tych ostatnich odszczepia się wodę i otrzymane związki przeprowadza ewentualnie w ich sole.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową o wzorze 3 stosuje się 1-metylopirolidon-(2).
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu wytworzenia 4-[1'-metylo-pirolidylideno-(3')]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta [1,2-b]tiofen-4-on reakcji z 1-metylo-pirolidonem-(2) poddaje się 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on, otrzymany 4-hydroksy-4-[1'-metylo-2'-keto-pirolidylideno-(3')]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen redukuje się w obecności wodoru litowo-glinowego, a z otrzymanego 4-hydroksy-4-[1'-metylo-pirolidylideno-(3')]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen odszczepia się wodę.
4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w celu wytworzenia 7-chloro-4-[1'-metylo-pirolidylideno-(3')]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen, reakcji z 1-metylo-pi-

rolidonem-(2) poddaje się 7-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on, otrzymany 7-chloro-4-hydroksy-4-[1'-metylo-2'-keto-pirolidyno-(3')]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen redukuje się w obecności wodoru litowo-glinowego, a z otrzymanego 7-chloro-4-hydroksy-4-[1'-metylo-pirolidyno-(3')]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu odszczepia się wodę.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu wytwarzania 6-chloro-4-[1'-metylo-pirolidyno-(3')]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu, reakcji z 1-metylo-pirolidonem(2) poddaje się 6-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on, otrzymany 6-chloro-4-hydroksy-4-[1'-metylo-2'-keto-pirolidyno-(3')]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen redukuje się w obecności wodoru litowo-glinowego, po czym z otrzymanego 6-chloro-4-hydroksy-4-[1'-metylo-pirolidyno-(3')]-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu odszczepia się wodę.

5

10

