

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53091

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 03.II.1965 (P 107 244)

Pierwszeństwo: 04.II.1964 dla zastrz. 2
13.X.1964 dla zastrz. 3
Szwajcaria

Opublikowano: 26.VI.1967

Kl. 12 q, 26

MKP

C 07 d

63/18

UKD

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 4H-benzo 4,5 cyklohepta 1,2-b tiofenu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 4H-benzo[4,5] cyklohepta[1,2-b] tiofenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, a Z — ugrupowanie $-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole, powstałe z przyłączenia kwasów, uzyskuje się, poddając reakcji pochodną 4-(3-dwumetyloaminopropylideno) - 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b] tiofenu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i Z mają wyżej podane znaczenie — z estrem kwasu chloromrówkowego o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 oznacza niższą grupę alkilową lub aryloalkilową, po czym powstały związek o wzorze ogólnym 4 poddaje się hydrolizie i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w jego sól addycyjną z kwasem kwasów. Jako substancje wyjściowe o wzorze 2 można według wynalazku zastosować: 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9, 10-dwuhydro-4H-benzo[4,5] cyklohepta[1,2-b] tiofen, lub 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-4H-benzo[4,5] cyklohepta[1,2-b] tiofen, jak również ich pochodne, podstawione chlorem lub bromem w położeniu 6.

Według wynalazku do roztworu estru kwasu chloromrówkowego, na przykład estru etylowego kwasu chloromrówkowego, lub estru benzylowego kwasu chloromrówkowego, rozpuszczonego w obojętnym, bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w benzenie, toluenie, heptanie, cztero-

2

chlorku węgla, lub w czterohydrofuranie dodaje się w temperaturze pokojowej związek o wzorze 2, rozpuszczony w tym samym rozpuszczalniku. Aby doprowadzić reakcję do końca, mieszaninę ogrzewa się jeszcze w ciągu 1—3 godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Otrzymany jako produkt pośredni związek o wzorze 4 wyodrębnia się i oczyszcza znanymi metodami.

Ugrupowanie $\text{CO}-\text{O}-\text{R}_2$ w związku o wzorze 4 zastępuje się przez hydrolizę atomem wodoru. Postępuje się przy tym, na przykład w ten sposób, że omawiany związek ogrzewa się przez wiele godzin w niższym alkoholu alifatycznym, korzystnie w n-butanolu z wodorotlenkiem metali alkalicznych, na przykład z wodorotlenkiem potasu. Odszczepienie reszty $\text{CO}-\text{O}-\text{R}_2$ udaje się także w środowisku kwaśnym, na przykład przez ogrzewanie z silnymi kwasami nieorganicznymi. Aby uzyskać lepszą wydajność korzystnie reakcję prowadzi się w atmosferze obojętnej, na przykład w atmosferze azotu.

Produkt końcowy wyodrębnia się w znany sposób z mieszaniny reakcyjnej i oczyszcza przez krystalizację lub przez przeprowadzenie w odpowiednią sól.

Korzystne pod względem terapeutycznym są sole takie jak na przykład chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany, octany, maloniany, sole kwasu fumarowego, maleinowego, winowego,

jabłkowego, sześciohydrobenzoesowego lub p-toulenosulfonowego.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 odznaczają się silnym działaniem, typowym dla środków antydepresyjnych. Działanie to objawia się w doświadczeniach na zwierzętach, między innymi w cofnięciu objawów wegetatywnych i motorycznych wywołanych rezerpiną lub tetrabenazyną, wzmożeniu działania noradrenaliny i pewnym działaniu sedatywnym i antycholinergicznym. Działanie przeciwdepresyjne objawia się w sposób specyficzny, a mianowicie szybciej cofają się objawy pobudzenia nerwowego. Toksyczność związków otrzymywanych sposobem według wynalazku jest stosunkowo słaba. Mogą one przeto znaleźć zastosowanie dla leczenia zaburzeń natury nerwowej i psychicznej, a przede wszystkim stanów depresyjnych.

Znajdują one również zastosowanie w terapii zaburzeń psychosomatycznych. Związki te korzystnie stosuje się w postaci rozpuszczalnych w wodzie soli dobrze przyswajalnych pod względem fizjologicznym. Związki te można stosować jako leki bezpośrednio, lub też w postaci preparatu do użytku doustnego lub pozajelitowego. W celu sporządzenia odpowiednich postaci można je przerabiać z nieorganicznymi lub organicznymi substancjami pomocniczymi, obojętnymi pod względem farmakologicznym. Jako substancje pomocnicze stosuje się, na przykład dla tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy; dla preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne, itd.; dla czopków oleje i woski naturalne lub utwardzone. Obok tego preparaty mogą zawierać środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, środki ułatwiające rozpuszczanie, środki słodzące i barwniki, środki aromatyzujące itd.

Stosowane jako substancje wyjściowe pochodne 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu o ogólnym wzorze 2 są związkami nowymi i można je wytwarzać następującym sposobem: ester 2-tienylo-dwuetylowy kwasu fosforowego poddaje się kondensacji w odpowiednim bezwodnym rozpuszczalniku organicznym w obecności alkalicznego środka kondensującego z kwasem o-aldehydoftalowym ewentualnie podstawionym w położeniu 5 atomem chloru lub bromu, następnie redukuje się otrzymany tym sposobem kwas 2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowy, lub jego halogenowaną pochodną do kwasu 2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowego lub do jego pochodnej, którą poddaje się wewnątrzcząsteczkowemu zamknięciu pierścienia, w wyniku czego otrzymuje się 9-10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on lub jego podstawione chlorem lub bromem w położeniu 6 pochodne.

Jako środek redukujący można stosować na przykład amalgamat sodu w wodnym roztworze alkoholu, a jako środek kondensujący dla zamknięcia pierścienia — kwas polifosforowy lub kwas siarkowy. Proces dehydrogenacji, w razie życzenia, przeprowadzi się w następujący sposób: uzyskany w wyżej opisany sposób 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on, lub je-

go podstawione chlorem albo bromem w położeniu 6 pochodne ogrzewa się z bromoimidem kwasu bursztynowego w absolutnym czterochlorku węgla i w obecności katalitycznych ilości nadtlenku dwubenzoilu, a powstały produkt reakcji ogrzewa się następnie z odpowiednią trójalkilaminą. Otrzymane w ten sposób pochodne 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i Z mają wyżej podane znaczenie poddaje się następnie reakcji z haloidkiem dwumetyloaminopropylomagnezu, produkt reakcji poddaje się hydrolizie, a następnie na powstałą pochodną 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu działa się środkiem odszczepiającym wodę, w wyniku czego uzyskuje się żądane produkty wyjściowe o ogólnym wzorze 2.

W niżej podanych przykładach, które objaśniają sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu, podano wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza; temperatury są nieskorygowane.

Przykład I. 4-(3-metyloaminopropylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

a) Do roztworu 6,5 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 25 ml absolutnego benzenu wkrapla się w ciągu 30 minut przy temperaturze pokojowej roztwór złożony z 5,7 g 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu w 25 ml absolutnego benzenu. Następnie mieszaninę ogrzewa się stale mieszając jeszcze w ciągu 2 godzin do wrzenia, wymywa po oziębieniu trzykrotnie 2-n kwasem solnym, następnie jeszcze dwukrotnie wodą, po czym roztwór benzenowy osusza nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się czysty 4-(3-metylo-3-etoksykarbonyloaminopropylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen. $n_D^{25} = 1,5857$.

b) Roztwór złożony z 6,2 g 4-(3-metylo-3-etoksykarbonyloaminopropylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu i z 5 g wodorotlenku potasu w 55 ml n-butanolu ogrzewa się, stale mieszając, w ciągu sześciu godzin w atmosferze azotu do wrzenia. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w temperaturze 60° w mieszaninie, złożonej z 65 ml 2n kwasu siarkowego i z 55 ml wody, po czym roztwór oziębia się. Kwaśny roztwór wytrząsa się 55 ml heksanu, przy czym otrzymuje się trzy warstwy. Dwie dolne warstwy oddziela się, a górną warstwę heksanu wymywa jeszcze raz 20 ml n kwasu siarkowego. Połączone roztwory wodne alkalizuje się silnie ługiem sodowym i trzykrotnie ekstrahuje eterem. Połączone wyciągi eterowe wymyte wodą i osuszone nad siarczanem magnezu odparowuje się następnie do sucha. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w izopropanolu i do powstałego roztworu dodaje się izopropanolowego roztworu chlorowodoru. Po kilku godzinach odsąca się chlorowodorek 4-(3-metyloaminopropylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu i przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i izopropanolu. Temperatura topnienia 236,5—238,5° (rozkład). Użyty jako materiał wyjściowy

4-(3-dwumetyloaminopropylideno) - 9,10 - dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen wytwarza się następująco:

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

Do roztworu złożonego z 117 g estru tenylo-dwuetylowego kwasu fosforowego (temperatura wrzenia 120—124° przy ciśnieniu 0,06 mm Hg) w 200 ml świeżo przedestylowanego dwumetyloformamidu dodaje się 30 g sproszkowanego dobrze wysuszonego metanolanu sodu, przy czym roztwór rozgrzewa się do temperatury 45—50°. Następnie kolbę stawia się do naczynia z lodem i wkrapla do niej roztwór 80 g kwasu o-aldehydoftalowego w 200 ml dwumetyloformamidu w taki sposób, że utrzymuje się temperaturę 35—40°, po czym miesza dalej w ciągu 30—60 minut w temperaturze pokojowej. Następnie do roztworu reakcyjnego dodaje się dobrze go oziębiając 1600 ml wody (o temperaturze 10—15°), w wyniku czego wydziela się czerwony olej. Następnie alkalizuje się węglanem potasu, przy czym olej na nowo się rozpuszcza, czerwono-brązowy roztwór wytrząsa się trzykrotnie benzenem, po czym wartość pH roztworu wodnego doprowadza się ostrożnie kwasem solnym w temperaturze 10—15° do 4. Po kilku godzinach przechowywania w lodówce odsącza się wytrącony kwas, suszy i przekrystalizowuje z benzenem. Temperatura topnienia kwasu 2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowego wynosi 133—135°. Ług macierzysty wytrząsa się trzykrotnie chlorkiem metylenu, warstwę organiczną suszy nad siarczanem sodu i odparowuje do sucha, przy ciśnieniu 15 mm Hg. Pozostałość wykryształizowuje się z benzenem, uzyskując w ten sposób dalszą porcję kwasu o temperaturze topnienia 133—135°.

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

Stapia się 7,5 sodu zanurzonego w bezwodnym toluenie, po czym dodaje kroplami często wstrząsając 375 g czystej rtęci w taki sposób, żeby toluen wrzał. Następnie mieszaninę przy stałym mieszananiu ogrzewa się do temperatury 120—140° a gdy tylko cały toluen oddestyluje, oziębia się do temperatury 50°. Jednorodny amalgamat zalewa się roztworem 20 g kwasu 2-[2-(2-tienylo)-winylo]-benzoesowego w 150 ml 95% etanolu i mieszaninę wytrząsa w ciągu 30 minut. Następnie oddziela się rtęć, wymywa dwukrotnie etanolem, a połączone roztwory etanolowe rozcieńcza za pomocą 1200 ml wody. Roztwór przesącza się przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości, zakwasza kwasem solnym i oziębia do temperatury 5°. Po kilku godzinach odsącza się wytrącony kwas i wykryształizowuje 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 temperaturze

125—130° w ciągu 30 minut. Następnie w tej temperaturze dodaje się w ciągu 30 minut 20 gramów sproszkowanego kwasu 2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu dwóch godzin w temperaturze 125—130°, wylewa do 1000 ml wody, roztwór przesącza przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości, po czym ekstrahuje trzykrotnie chlorkiem metylenu. Fazę organiczną wymywa się 2n roztworem węglanu sodu, osusza nad siarczanem magnezu, rozpuszczalnik odparowuje, a pozostałość przedestylowuje w wysokiej próżni, przy czym 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on przechodzi jako zielony olej przy temperaturze 125—140° oraz przy ciśnieniu 0,05 mm Hg. $n_D^{24} = 1,6559$.

4-(3-dwumetyloaminopropyl)- 9, 10-dwuhydro- 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol

Na 2,2 g magnezu aktywowanego jodem nalewa się odrobinę czterohydrofuranu, po czym dodaje kilka kropel bromku etylenu. Skoro tylko reakcja się rozpocznie, wkrapla się do tego roztwór z 10,8 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylu w 20 ml czterohydrofuranu w taki sposób, aby rozpuszczalnik wrzał a następnie ogrzewa jeszcze w ciągu 2 godzin do wrzenia. Następnie wkrapla się do tego w ciągu 10 minut roztwór z 8,2 grama 9,10-dwuhydro- 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 30 ml czterohydrofuranu i ogrzewa do wrzenia, stale mieszając przez dalsze 10 minut. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do roztworu 30 g chlorku amonu w 200 ml wody, dodaje 200 ml chlorku metylenu i całość sączy przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości. Po oddzieleniu fazy organicznej warstwę wodną wytrząsa się jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu, połączone roztwory chlorometylenowe wymywa wodą, osusza nad siarczanem magnezu i odparowuje przy ciśnieniu 15 mm Hg. Oleistą pozostałość wykryształizowuje się z mieszaniny eteru i eteru naftowego. 4-(3-dwumetyloaminopropyl)- 9, 10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol topnieje w temperaturze 101°.

4-(3-dwumetyloamino-propylideno) - 9, 10-dwuhydro - 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]-tiofen

8 g 4-(3-dwumetyloaminopropyl)-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu, 80 ml kwasu octowego lodowatego i 32 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, mieszaninę reakcyjną odparowuje przy ciśnieniu 15 mm Hg i pozostałość rozciera z mieszaniną etanolu i eteru (1:1).

Wytrącony chlorowodorek odsącza się i przekryształizowuje z mieszaniny etanolu i eteru. Chlorowodorek 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)- 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu topnieje w temperaturze 222—224° (rozkład).

Przykład II. 6-chloro-4-(3-metyloaminopropylideno)- 9, 10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

a) W podobny sposób jak to opisano w przykładzie I pod a) otrzymuje się 6-chloro-4-(3-metylo-3-etoksykarbonyloaminopropylideno)- 9,10-dwuhydro - 4H - benzo [4,5]cyklohepta[1,2 - b]tiofen z dwóch gramów 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno) - 9,10 - dwuhydro - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu i z 2,1 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 25 ml absolutnego benzenu. $n_D^{25} = 1,5881$.

b) Związek ten otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I pod b) przez ogrzewanie roztworu złożonego z dwóch gramów 6-chloro-4-(3-metylo - 3 - etoksykarbonyloaminopropylideno) - 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu z 1,45 g wodorotlenku potasu w 16 ml n-butanolu.

W celu wytworzenia chlorowodoru do eterowego roztworu zasady dodaje się nasyconego eterowego roztworu chlorowodoru. Wytrącony chlorowodorek 6-chloro-4-(3-metyloaminopropylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2 - b]tiofenu topnieje po przekrystalizowaniu z izopropanolu w temperaturze 215—217° (rozkład).

Stosowany jako materiał wyjściowy 6-chloro-4-(3 - dwumetyloaminopropylideno) - 9,10 - dwuhydro - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2 - b] - tiofen wytwarza się następująco:

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

Do zawiesiny sporządzonej z 45,6 g metanolanu sodowego w 135 ml dwumetyloformamidu wkrapla się 1—2 ml roztworu sporządzonego z 70 g kwasu 5-chloroaldehydoftalowego (temperatura topnienia 136—138°) i z 89 g estru tienylo-dwuetylowego kwasu fosforowego w 135 ml dwumetyloformamidu, przy czym mieszaninę ogrzewa się do temperatury 35—40°. Następnie kolbę stawia się do naczynia z lodem i wkrapla cały roztwór kwasu 6-chloroaldehydoftalowego i estru tienylo-dwuetylowego kwasu fosforowego tak szybko, jak to możliwe, żeby temperatura zawartości kolby utrzymywała się w granicach 35—40°. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Do roztworu reakcyjnego dodaje się następnie dobrze go ziębiąc powoli 4300 ml wody w temperaturze 10—15°, po czym wodny roztwór wytrząsa się 300 ml benzenu. Następnie wodny roztwór nastawia się ostrożnie w temperaturze 10—15° za pomocą 2n kwasu solnego na wartość pH 3—4. Po kilku godzinach odsącza się wytrącony kwas i suszy. Temperatura topnienia produktu wykrystalizowanego z benzenu = 152—153°.

Kwas 5-chloro-2-2-(2-tienylo)-etylobenzoesowy

Temperatura produktu wykrystalizowanego z etanolu 134—135°. Kwas wytwarza się w sposób analogiczny jak kwas 2-[2-(2-tienylo)-etylo]-benzoesowy (przykład I).

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

Temperatura topnienia produktu wykrystalizowanego z eteru 107—108°. Związek ten wytwarza się analogicznie jak 9,10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]-cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on (przykład I).

6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuhydro - 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol

Temperatura topnienia produktu wykrystalizowanego z etanolu 140,5—141,5°, produkt wytworzony analogicznie jak odpowiadający związek bez chloru w przykładzie I.

6 - chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuhydro - 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen

5 g wyżej opisanego związku ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie złożonej z 75 ml kwasu octowego lodowatego i 30 ml stężonego kwasu solnego, następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do połowy objętości przy ciśnieniu 15 mm Hg, rozcieńcza za pomocą 600 ml wody i alkaliczuje silnie ługiem sodowym. Wodny alkaliczny roztwór ekstrahuje się trzykrotnie chlorkiem metylenu, połączone wyciągi chlorometylenowe wymywa wodą i osusza nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika oleistą pozostałość wykrystalizowuje się z ligroiny (temperatura wrzenia 70—80°). 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno) - 9, 10-dwuhydro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen topnieje w temperaturze 106—107°.

Przykład III. 4-(3-metyloaminopropylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen

a) W sposób opisany w przykładzie I pod a) wytwarza się 4-(3-metylo-3-etoksykarbonyloaminopropylideno) - 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen z 4,46 g 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu i z 5,1 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 40 ml absolutnego benzenu. $n_D^{25} = 1,6075$

b) 4-(3-metyloaminopropylideno) - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen wytwarza się ogrzewając 4,2 g 4-(3-metylo-3-etoksykarbonyloaminopropylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu z 3,40 g wodorotlenku potasu w 40 ml n-butanolu.

Chlorowodorek: do roztworu zasady w izopropanolu dodaje się izopropanolowy roztwór chlorowodoru. Wytrącony po kilku godzinach chlorowodorek przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu i izopropanolu. Temperatura topnienia: 219—220° (rozkład).

Użyty jako materiał wyjściowy 4-(3-dwumetyloaminopropylideno) - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen wytwarza się jak następuje: 9,10-dwuhydro - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen - 4-on (temperatura wrzenia 125—140° przy ciśnieniu 0,05 mm Hg; $n_D^{24} = 1,6559$) którego sposób wytwarzania opisano w przykładzie I poddaje się

procesowi dehydrogenacji w położeniu 9,10. Postępuje się przy tym w następujący sposób:

4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on

Mieszaninę złożoną z 32,1 g dwuhydrozwiązku, z 26,7 g bromoimidu kwasu bursztynowego i 0,3 g nadtlenu benzoilu w 250 ml absolutnego czterochloru węgla ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin. Po oziębieniu do temperatury 50° mieszaninę reakcyjną przesącza się przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości, po czym rozpuszczalnik odparowuje się przy ciśnieniu 15 mm Hg. Następnie oleistą pozostałość ogrzewa się przy stałym mieszanin z 200 ml trójetyloaminy w ciągu 2 godzin. Po odpędzeniu niezmiennionej trójetyloaminy, do pozostałości dodaje się 250 ml chlorku metylenu, po czym otrzymany roztwór wymywa się trzykrotnie 2n kwasem solnym i dwukrotnie wodą. Po osuszeniu roztworu nad siarczanem magnezu rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie pozostałość przedestylowuje się w wysokiej próżni, przy czym 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-on przechodzi w postaci oleju przy temperaturze 173—180° i przy ciśnieniu 0,1 mm Hg, a przy oziębieniu wykryształizowuje. Temperatura topnienia po przekryształizowaniu z etanolu = 109—110°.

4 - (3-dwumetyloamino-propylo) - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol. Temperatura topnienia produktu wykryształizowanego z etanolu lub z mieszaniny etanolu i heksanu wynosi 121—122°. Związek ten wytwarza się analogicznie jak odnośny dwuhydrozwiązek w położeniu 9,10. w przykładzie I.

4 - (3-dwumetyloaminopropylideno) - 4H-benzo[4,5]cyklohepta-[1,2-b]tiofen

Roztwór sporządzony z 4 g wyżej otrzymanego związku w 250 ml bezwodnika octowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 6 godzin. Po oddestylowaniu około 200 ml rozpuszczalnika, pozostałość wlewa się przy stałym mieszanin do 1200 ml wody, wodny roztwór przesącza się przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości, przesącz alkalizuje się silnie za pomocą 20% ługu sodowego, po czym alkaliczny roztwór ekstrahuje się trzykrotnie eterem. Połączone wyciągi eterowe, wymyte wodą i osuszone nad siarczanem magnezu, odparowuje się. Otrzymaną pozostałość przedestylowuje się w wysokiej próżni, przy czym 4 - (3 - dwumetyloaminopropylideno) - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen przechodzi przy temperaturze 160—165° i przy ciśnieniu 0,1 mm Hg.

Przykład IV. 6-chloro-4-(3-metyloamino-propylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen

a) Do roztworu sporządzonego z 5,25 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 30 ml absolutnego benzenu wkrapla się przy temperaturze 15—20° w ciągu 30 minut roztwór sporządzony z 5,0 g 6 -chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu w 40 ml absolutnego benzenu. Następnie mieszaninę stale mieszając ogrzewa się jeszcze w ciągu 2 godzin do wrzenia, po czym po oziębieniu przemywa trzy-

krotnie 2n kwasem solnym, a następnie jeszcze dwukrotnie wodą i suszy roztwór benzenowy nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskuje się czysty 6-chloro-4-(3-metylo-3 - etoksykarbonyloaminopropylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen, $n_D^{25} = 1,6095$.

b) Roztwór sporządzony z 5,4 g 6-chloro-4-(3-metylo-3-etoksykarbonyloaminopropylideno) - 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu i z 3,7 g wodorotlenku potasu w 40 ml n-butanolu ogrzewa się stale mieszając do wrzenia w atmosferze azotu w ciągu 5 godzin. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się przy ciśnieniu 15 mm Hg, pozostałość rozpuszcza w temperaturze 60° w mieszaninie, składającej się z 65 ml 2n kwasu siarkowego i 55 ml wody, po czym roztwór oziębia się. Kwaśny roztwór wytrząsa się następnie z 55 ml heksanu, przy czym otrzymuje się trzy warstwy. Dwie dolne warstwy oddziela się a górną warstwę heksanową wymywa się jeszcze raz 20 ml 2n kwasem siarkowym. Połączone roztwory wodne alkalizuje się silnie ługiem sodowym i wytrząsa trzykrotnie eterem. Połączone wyciągi eterowe, wymyte wodą i osuszone nad siarczanem magnezu odparowuje się. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w izopropanolu, a do powstałego roztworu dodaje się izopropanolowego roztworu chlorowodoru. Po kilku godzinowym staniu w temperaturze pokojowej odsącza się chlorowoderek 6-chloro-4-(3-metyloaminopropylideno) - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu i przekryształizowuje z izopropanolu. Temperatura topnienia 253-255° (rozkład).

Użyty jako materiał wyjściowy 6-chloro-4-(3-dwumetyloamino-propylideno) - 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen wytwarza się jak następuje:

Do 1,0 g magnezu aktywowanego jodem dodaje się czterohydrofuranu i kilka kropel bromku etylenu. Gdy reakcja się rozpocznie wkrapla się roztwór sporządzony z 4,5 g chlorku 3-dwumetyloaminopropylu w 10 ml czterohydrofuranu w taki sposób, aby rozpuszczalnik wrzał, po czym ogrzewa się jeszcze do wrzenia przez 2 godziny. Następnie wkrapla się w temperaturze 20° w ciągu 5 minut roztwór sporządzony z 3,8 g 6-chloro-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-onu w 15 ml czterohydrofuranu i ogrzewa do wrzenia przy stałym mieszanin w ciągu 30 minut. Po oziębieniu wlewa się mieszaninę reakcyjną do 200 ml 20% roztworu chlorku amonu, po czym wodny roztwór wytrząsa trzykrotnie eterem. Połączone wyciągi eterowe wymywa się jeszcze dwukrotnie wodą, osusza nad siarczanem sodu, po czym rozpuszczalnik odparowuje się przy ciśnieniu 15 mm Hg. Oleistą pozostałość wykryształizowuje się z etanolu. 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno) - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-ol topnieje w temperaturze 164—165°.

Roztwór sporządzony z 8,0 g 6-chloro-4-(3-dwumetyloamino-propylo) - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen-4-olu w 10 ml izopropanolu, 50 ml etanolu i 10 ml 6n roztworu kwasu solnego w izopropanolu miesza się razem w temperaturze 80° w ciągu 30 minut. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się przy ciśnieniu 15 mm Hg, a po-

zostałość rozpuszcza w 3 ml acetonu. Po pozostawieniu tego roztworu w spokoju po pewnym czasie wytrąca się chlorowodorek 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno) - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu, który odsąca się i przekryształizowuje z izopropanolu. Temperatura topnienia 183—186 (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, a Z — ugrupowanie $-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, **znamienny tym**, że pochodną 4 - (3 - dwumetyloaminopropylideno)-4H-benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofenu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z estrem kwasu chloromrówkowego o ogólnym wzorze 3,

w którym R_2 oznacza niższą grupę alkilową lub aryloalkilową, po czym powstały związek o ogólnym wzorze 4 poddaje się hydrolizie, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową o ogólnym wzorze 2 stosuje się 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10 - dwuhydro - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen, 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno) - 9,10 - dwuhydro - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen lub 4-(3-dwumetyloaminopropylideno) - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową o ogólnym wzorze 2 stosuje się 6-chloro-4-(3-dwumetyloaminopropylideno) - 4H - benzo[4,5]cyklohepta[1,2-b]tiofen.

Dokonano jednej poprawki



