

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53890

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16. XII. 1964 (P 106 646)

Pierwszeństwo: 19. XII. 1963 dla zastrz.
2, 4, 8

20. XII. 1963 dla zastrz.
3, 5—7, 9, 10
(Szwajcaria)

Opublikowano: 30. VIII. 1967

Kl. 12 q, 26

MKP C 07 d 634

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Ernst Jucker, dr Anton Wbnöther, dr Jean-Michael Bastian, dr Erwin Rissi, dr Andre Stoli

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 niższą grupę alkilową, R_2 oznacza atom chlorowca gdy Z oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, albo atom wodoru lub atom chlorowca, gdy Z oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Według wynalazku uzyskuje się nowe związki o ogólnym wzorze 1, poddając reakcji 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on o wzorze 2, w którym R_2 i Z mają wyżej podane znaczenie, z chlorowcowym związkiem magnezoorganicznym o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, produkt reakcji poddaje się hydrolizie, na utworzoną pochodną 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu, o ogólnym wzorze 4 działa się środkami odszczepiającymi wodę i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w ich sole addycyjne z kwasami.

Korzystnie jest, gdy w sposobie według wynalazku roztwór pochodnej 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, najlepiej w eterze etylowym lub w czterohydrofuranie, wkrapla się do rozpuszczonego w tym samym rozpuszczalniku chlorowcowego związku magnezoorganicznego o wzorze ogólnym 3, a powstałą mieszaninę jeszcze w ciągu 30—120 minut miesza się lub ogrzewa.

2

Jako substancje wyjściowe o wzorze 2 stosuje się na przykład:

4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on,
6-chloro- lub 7-chloro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on,
6-chloro- lub 7-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on lub odpowiednie pochodne bromowe albo jodowe.

Jako chlorowcowe związki magnezoorganiczne można według wynalazku zastosować: chlorek 1-metylo-, 1-etylo- lub 1-izopropyl-piperydylo-(4) magnezowy, bromek 1-metylo-, 1-etylo- lub 1-izopropyl-piperydylo-(4) magnezowy, jodek 1-metylo-, 1-etylo- lub 1-izopropyl-piperydylo-(4) magnezowy.

Następnie produkt reakcji poddaje się hydrolizie w niskiej temperaturze za pomocą wodnego roztworu chlorku amonu, po czym ekstrahuje rozpuszczalnikami organicznymi nie mieszającymi się z wodą, korzystnie chlorkiem metylenu, eterem etylowym lub benzenem. Otrzymaną, jako produkt pośredni pochodną 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu o ogólnym wzorze 4 oczyszcza się przez krystalizację i ewentualnie przeprowadza za pomocą nieorganicznych lub organicznych kwasów w odpowiednie sole lub też poddaje wprost dalszej przeróbce. Ze związków o ogólnym wzorze 4 można następnie działaniem środków odszczepiających wodę uzyskać związki o ogólnym wzorze 1. Jako środki odwadniające stosuje się na przykład kwasy mi-

neralne, silne kwasy organiczne, bezwodnik octowy, chlorek tionylu i tlenochlorek fosforu.

Przeprowadzenie otrzymanych w ten sposób związków o ogólnym wzorze 1 w ich sole addycyjne z kwasami, zachodzi w znany sposób pod działaniem kwasów organicznych lub nieorganicznych. Korzystnymi pod względem terapeutycznym solami są, na przykład chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany, octany, maloniany, fumarany (sole kwasu fumarowego), maleiniany, winiany, jabłczany, sześciohydrobenzoesany lub p-toluenosulfoniany.

Związki o wzorze 1 odznaczają się, przy nieznacznej toksyczności cennymi właściwościami farmakodynamicznymi, a zwłaszcza działaniem antyhistaminowym i antyserotoninowym. Z tego powodu można je stosować do terapii schorzeń alergicznych, a z uwagi na to, że wywołują one działanie broncholityczne i przeciwkaszlowe, można je także stosować do leczenia astmy oskrzelowej i różnych postaci kaszlu. Niezależnie od działania antyhistaminowego 6-chloro-4-[1-metylo-piperylideno-(4)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen oddziałuje silnie zwłaszcza na układ nerwowy, można więc związek ten stosować w stanach lękowych i podniecenia.

Korzystnie związki te stosuje się w postaci ich soli rozpuszczalnych w wodzie i dobrze przyswajalnych fizjologicznie. Związki te można stosować bezpośrednio jako leki lub w odpowiednich postaciach leku dostosowanych do użycia jelitowego lub pozajelitowego. W celu sporządzenia nadających się do użytku postaci gotowego leku dodaje się do nich nieorganiczne lub organiczne substancje pomocnicze, obojętne pod względem farmakologicznym. Jako substancje pomocnicze stosuje się na przykład do tabletek i drażetek cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itp.; do preparatów iniekcyjnych — wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itp.; do czopków — oleje i woski naturalne lub utwardzone i inne. Ponadto preparaty te mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, środki ułatwiające rozpuszczanie, środki słodzące i barwiące, środki aromatyzujące itd.

4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on, jego podstawione chlorowcem w położeniu 6 lub 7 pochodne, jak i odpowiednio podstawione 9,10-dwuhydrozwiązki o wzorze ogólnym 2 są związkami nowymi i można je otrzymywać w następujący sposób:

Ogrzewa się o-ftalid lub o-ftalid podstawiony 1 atomem chlorowca w położeniu 5 lub 6, przez wiele godzin w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w czterochlorku węgla, z bromimidem kwasu bursztynowego w obecności katalitycznych ilości nadtlenu benzoilu i ogrzewa dalej powstały 3-bromoftalid lub jego podstawioną chlorowcem w położeniu 5 lub 6 pochodną z wodą, przy czym powstaje kwas o-aldehydoftalowy lub odpowiedni podstawiony chlorowcem w położeniu 4 lub 5 kwas aldehydoftalowy.

Następnie poddaje się kwas aldehydoftalowy ewentualnie podstawiony chlorowcem reakcji kondensacji w odpowiednim bezwodnym rozpuszczalni-

ku organicznym i w obecności alkalicznego środka kondensującego z estrem 2-tienylo-dwuetylowym kwasu fosforowego, redukuje otrzymany tym sposobem ewentualnie chlorowcowany kwas 2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowy lub jego chlorowcowane pochodne do kwasu 2-[2-tienylo-(2)-etylo]-benzoesowego lub do pochodnych tego kwasu i poddaje się wewnątrzcząsteczkowemu zamknięciu pierścienia, przy czym powstaje 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on lub jego pochodne, podstawione chlorowcem w położeniu 6 lub 7.

Jako środek redukujący stosuje się, na przykład amalgamat sodu w wodnym roztworze alkoholu, a jako środek kondensujący służący do zamknięcia pierścienia stosuje się kwas polifosforowy lub kwas siarkowy. Jeżeli pożądane są jako substancje wyjściowe o wzorze 2 związki nieuwodornione w położeniu 9,10- wtedy można wprowadzić wiązanie podwójne, na przykład w następujący sposób: wyżej opisany 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on lub jego podstawioną atomem chlorowca w położeniu 6 lub 7 pochodną, ogrzewa się w absolutnym czterochlorku węgla w obecności katalitycznych ilości nadtlenu dwubenzoilu z bromimidem kwasu bursztynowego, a następnie powstały produkt reakcji ogrzewa się z trójalkiloaminą. Żądany produkt wyjściowy wyodrębnia się i oczyszcza znanymi metodami.

W poniższych przykładach objaśniających sposób według wynalazku, lecz nie ograniczających jego zakresu wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza, temperatury te nie są korygowane.

Przykład I. a) 6-chloro-4-[1-metylo-piperydylo-(4)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-ol

Na 1,1 g magnezu, aktywowanego jodem, nalewa się 100 ml absolutnego czterohydrofuranu i kilka kropel bromku etylenu. Po rozpoczęciu reakcji dodaje się do roztworu otrzymanego z 5,9 g 1-metylo-4-chloro-piperydiny 10 ml absolutnego czterohydrofuranu, wkraplając go tak, aby rozpuszczalnik wrzał, po czym mieszaninę ogrzewa się jeszcze w ciągu 1 godziny do wrzenia. Następnie chłodząc mieszaninę dodaje się do niej kroplami w temperaturze 20° w ciągu 15 minut roztwór, otrzymany z 4,8 g 6-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu w 10 ml absolutnego czterohydrofuranu i miesza w temperaturze pokojowej jeszcze przez 90 minut.

Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do 300 ml wodnego roztworu chlorku amonu, dodaje 150 ml chlorku metylenu, po czym całość przesącza przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości. Po oddzieleniu fazy organicznej, fazę wodną wytrząsa się jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty wymywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha przy 15 mm słupa rtęci. Z krystalicznej pozostałości po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się czysty 6-chloro-4-[1-metylo-piperydylo-(4)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-ol o temperaturze topnienia 255—256°.

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

4 g 6-chloro-4-[1-metylo-piperydylo-(4)]-9,10-dwu-
hydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-
-olu ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą
zwrotną w mieszaninie 70 ml lodowatego kwasu
octowego i 28 ml stężonego kwasu solnego. Następ-
nie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha
przy ciśnieniu 15 mm Hg, wysuszoną pozostałość
w postaci ciała stałego rozpuszcza się w tanolu, do
roztworu etanolowego po oczyszczeniu węglem
zwierzęcym dodaje się izopropanolu, po czym eta-
nol odpędza się. Wytrącony chlorowodorek wykry-
stalizowuje się z absolutnego etanolu. Temperatura
topnienia 225—227° (rozkład). Stosowany jako ma-
teriał wyjściowy 6-chloro-9,10-dwuhydro-4H-ben-
zo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on wytwarza
się w następujący sposób.

Kwas 5-chloro-aldehydoftalowy

Mieszaninę 60 g 6-chloro-ftalidu, 61,5 g bromo-
imidu kwasu bursztynowego i 0,15 g nadtlenu
benzoilu w 4000 ml bezwodnego czterochloru wę-
gla ogrzewa się do wrzenia przy stałym miesza-
niu w ciągu 22 godzin. Jeszcze gorący roztwór
odsąca się i przesącz odparowuje do sucha przy
15 mm Hg. Surowy 3-bromo-6-chloro-ftalid ogrze-
wa się następnie z 400 ml wody w temperaturze
100° w ciągu 8 godzin, po czym roztwór sączy
przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czy-
stości. Po oziębieniu odsąca się wytrącony kwas,
ziemię okrzemkową ogrzewa powtórnie do wrzenia
w ciągu kilku godzin z ługiem pokrystalicznym, są-
czy na gorąco, po czym trochę zagęszcza roztwór
pod zmniejszonym ciśnieniem, w wyniku czego
otrzymuje się dalszą porcję kwasu. Po wysuszeniu
w próżni w temperaturze 90°, kwas topnieje w tem-
peraturze 136—138°.

Kwas 5-chloro-2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoeso-
wy

Do zawiesiny 45,6 g metylanu sodu w 135 ml
dwumetyloformamidu wkrapla się 1—2 ml roztwo-
ru, sporządzonego z 70 g kwasu 5-chloroaldehydo-
ftalowego i 89 g estru 2-tienylo-dwuetylowego
kwasu fosforowego w 135 ml dwumetyloformami-
du, po czym ogrzewa się do temperatury 35—40°,
następnie kolbę stawia się do naczynia z lodem
i wkrapla się do niej cały roztwór kwasu 5-chloro-
aldehydoftalowego i estru 2-tienylo-dwuetylowego
kwasu fosforowego możliwie najszybciej, ażeby
temperatura roztworu utrzymywała się między
35—40°.

Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze
w ciągu 30 minut. Do roztworu reakcyjnego dodaje
się przy dobrym studzeniu w temperaturze 10—15°
4300 ml wody i otrzymany roztwór wodny wytrząsa
się z 300 ml benzenu. Wartość pH roztworu wod-
nego doprowadza się ostrożnie w temperaturze 10—
15° za pomocą 2n kwasu solnego do 3—4. Po kilku
godzinach wytrącony kwas odsąca się i suszy.
Temperatura topnienia produktu wykryształizowa-
nego z benzenu wynosi 152—153°.

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

18,8 g sodu w bezwodnym toluenie stapia się, po
czym dodaje kroplami, często wstrząsając 1250 g
czystej rtęci tak, aby toluen wrzał. Następnie mie-
szaninę ogrzewa się przy stałym mieszanii do tem-
peratury 120—140°, po czym chłodzi do tempera-

tury 60°, skoro tylko cały toluen zostanie oddesty-
lowany. Do jednorodnego amalgamentu dodaje się
roztwór sporządzony z 50 g kwasu 5-chloro-2-[2-
-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowego w 350 ml 95%
etanolu i powstałą mieszaninę wytrząsa energicznie
w ciągu 1,5—2 godzin. Następnie oddziela się rtęć,
przemywa 3-krotnie etanolem, po czym połączone
roztwory etanolowe rozcieńcza 5000 ml wody. Roz-
twór przesącza się przez ziemię okrzemkową o wy-
sokim stopniu czystości i stale mieszając doprowa-
dza wolno pH do wartości 1. Po kilku godzinach
odsąca się wytrącony kwas i przekryształizowuje
z etanolu. Temperatura topnienia 134—135°.

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

90 ml 84% kwasu fosforowego i 126 g pięciotlen-
ku fosforu miesza się w temperaturze 125—130°.
Następnie w tej samej temperaturze dodaje się
w ciągu 30 minut 30 g drobno sproszkowanego
kwasu 5-chloro-2-[2-tienylo-(2)-etylo]-benzoesowe-
go. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w cią-
gu 1 godziny w temperaturze 125—130°, po czym
wylewa do 1500 ml wody z lodem, roztwór prze-
sącza się przez ziemię okrzemkową o wysokim
stopniu czystości, po czym ekstrahuje 3-krotnie
chlorkiem metylenu. Fazę organiczną wymywa się
2n roztworem węglanu sodowego, a następnie wo-
dą, suszy nad siarczanem magnezu, odpędza roz-
puszczalnik, a pozostałość przedestylowuje w wy-
sokiej próżni, przy czym 6-chloro-9,10-dwuhydro-
-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on prze-
chodzi w postaci oleju przy temperaturze 185—195°/
0,1 Hg, po czym wykryształizowuje. Temperatura
topnienia krystalizatu 107—108° z eteru.

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

Do związku otrzymanego w wyniku reakcji Grig-
nard'a sporządzonego z 6,14 g 1-metylo-4-chloro-
-piperydiny i z 1,1 g aktywowanego jodem mag-
nezu w 20 ml absolutnego czterohydrofuranu przy
stałym mieszanii w temperaturze pokojowej
wkrapla się roztwór sporządzony z 4,97 g 7-chloro-
-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b]
tiofen-4-onu w 15 ml absolutnego czterohydrofu-
ranu. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze
w ciągu 20 minut w temperaturze 90°, po czym
wlewa ją do roztworu sporządzonego z 15 g chlorku
amonu w 100 ml wody, a następnie otrzymaną
mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się wielokrotnie
chloroformem. Wyciągi chloroformowe wysuszone
nad siarczanem sodowym odparowuje się do su-
cha, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny chlorku
metylenu i metanolu. Temperatura topnienia
228—230° (rozkład).

b) 7-chloro-4-[1-metylo-piperylideno-(4)]-9,10-
-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen
4,6 g otrzymanego według a) 7-chloro-4-[1-mety-
lo-piperydylo-(4)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cy-
klohepta [1,2-b] tiofen-4-olu, rozpuszcza się w mie-
szaninie 46 ml kwasu octowego lodowatego i 18,5
ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa pod chłod-
nicą zwrotną w ciągu 1 godziny wrzenia.

Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się
przy ciśnieniu 15 mm Hg do sucha, pozostałość

rozpuszcza w 2n ługu sodowym i utworzony roztwór ekstrahuje wielokrotnie chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty wymyte do odczynu obojętnego wodą i wysuszone nad siarczanem sodowym odparowuje się do sucha, a krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Czysty 7-chloro-4-[1-metylo-piperydylideno-(4)]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen topnieje w temperaturze 148—150°. Stosowany jako materiał wyjściowy 7-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on otrzymuje się następująco:

3-bromo-5-chloro-ftalid

Mieszaninę z 72,5 g 5-chloro-ftalidu, 76,6 g bromoimidu kwasu bursztynowego i 0,25 g nadtlenu dwubenzoilu ogrzewa się w 4300 ml absolutnego czterochloru węgla przy stałym mieszanii w ciągu 22 godzin do wrzenia. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej przesącza się ją, przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° do sucha. Z krystalicznej suchej pozostałości otrzymuje się po przekrystalizowaniu acetonu czysty 3-bromo-5-chloro-ftalid o temperaturze topnienia 108—110°.

Kwas 4-chloro-aldehydoftalowy

59,1 g 3-bromo-5-chloro-ftalidu zawiesza się w 600 ml wody i utworzoną zawiesinę ogrzewa się dobrze mieszając w ciągu 8 godzin w temperaturze 100°. Następnie chłodzi się ją do temperatury 0°, odsącza kwas 4-chloro-aldehydoftalowy i przemycza wodą z lodem do odczynu obojętnego. Otrzymuje się w ten sposób bez dalszego oczyszczenia czysty kwas 4-chloro-aldehydoftalowy o temperaturze topnienia 184—186°. Kwas 4-chloro-2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowy.

Do zawiesiny suchego metylanu sodowego, otrzymanego z 10,4 g sodu w 110 ml dwumetyloformamidu, dodaje się podczas energicznego mieszania kroplami roztwór złożony z mieszaniny 36,9 g kwasu 4-chloro-aldehydoftalowego i 47,0 g estru 2-tienylo-dwuetylowego kwasu fosforowego w 130 ml dwumetyloformamidu. Szybkość wkrapiania reguluje się tak, aby temperatura roztworu wynosiła stale 35—45°. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, po czym wylewa do 6000 ml wody. Alkaliczny roztwór wodny zakwasza się ostrożnie do wartości pH = 7 rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrąconą substancję odsącza się i po przekrystalizowaniu surowego produktu z etanolu otrzymuje się czysty kwas 4-chloro-2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowy o temperaturze topnienia 198—200°.

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

Do amalgamatu sodowego otrzymanego z 7,0 g sodu, 520 g rtęci dodaje się od razu w temperaturze 50° zawiesinę sporządzoną z 18,5 g kwasu 4-chloro-2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowego w 350 ml 95% etanolu. Mieszaninę miesza się następnie w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, po czym etanolowy roztwór produktu reakcji oddziela się od rtęci. Roztwór ten odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60° do suchości, pozostałość rozpuszcza się w 1000 cm³ wody. Roztwór przesącza się i przesącz zakwasza stężonym kwasem solnym. Produkt reakcji ekstra-

huje się eterem, wyciągi eterowe suszy się nad siarczanem sodowym i odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°. Krystaliczną suchą pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu otrzymując czysty kwas 4-chloro-2-[2-tienylo-(2)-etylo]-benzoesowy o temperaturze topnienia 127—128°.

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

104 g pięciotlenku fosforu miesza się z 74 ml 80% kwasu fosforowego, po czym mieszaninę przy stałym mieszanii ogrzewa się w ciągu 30 minut do temperatury 140°. W tej samej temperaturze dodaje się 25,7 g kwasu 4-chloro-2-[2-tienylo-(2)-etylo]-benzoesowego i miesza się w ciągu dalszych 3 godzin w temperaturze 140°. Następnie jeszcze gorącą mieszaninę reakcyjną wylewa się do 1400 ml wody. Całość ekstrahuje się wielokrotnie eterem, połączone ekstrakty eterowe suszy się nad siarczanem sodowym, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°. Gęstą pozostałość destyluje się na gorącej łaźni powietrznej pod silnie zmniejszonym ciśnieniem. Temperatura wrzenia 170—180°/0,1 mm Hg. Destylat wprowadza się do mieszaniny eteru dwuetylowego i eteru naftowego, w której następuje krystalizacja. Czysty 7-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on topnieje w temperaturze 63—64°.

Przykład III. a) 7-chloro-4-[1-metylo-piperydylo-(4)]-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-ol

Związek ten otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie II pod a) z 10,5 g 1-metylo-4-chloro-piperydiny, 1,9 g magnezu i 8,8 g 7-chloro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu w 210 ml absolutnego czterohydrofuranu. Temperatura topnienia produktu wykrysztalizowanego z acetonu wynosi 153—155°.

b) 7-chloro-4-[1-metylo-piperydylideno-(4)]-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen

Związek ten otrzymuje się z 11,52 g związku otrzymanego według a) przez ogrzanie w 115 ml lodowatego kwasu octowego i 46 ml stężonego kwasu solnego. Temperatura topnienia produktu wykrysztalizowanego z etanolu wynosi 160—162°.

Stosowany jako materiał wyjściowy 7-chloro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on wytwarza się jak następuje:

Mieszaninę złożoną z 24,8 g 7-chloro-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu otrzymanego sposobem opisanym przy końcu przykładu II oraz 17,8 g bromoimidu kwasu bursztynowego i z 50 mg nadtlenu dwubenzoilu w 2500 ml absolutnego czterochloru węgla ogrzewa się w ciągu 22 godzin stale mieszając w temperaturze 100°. Mieszaninę reakcyjną studzi się, suszy i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°. Suchą pozostałość rozpuszcza się w 250 ml trójetyloaminy i powstały roztwór ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia.

Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, a pozostałość rozpuszcza się w 200 ml 2n kwasu solnego.

Kwaśny roztwór ekstrahuje się wielokrotnie chlor-
kiem etylenu, połączone wyciągi wymywa się wodą
do odczynu obojętnego i po wysuszeniu nad siar-
czanem sodu odparowuje do sucha. W celu oczysz-
czenia surowego produktu przekrystalizowuje się go
dwukrotnie z acetonu i jeden raz z etanolu. Czysty
7-chloro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-
-4-on topnieje w temperaturze 141—142°.

Przykład IV. a) 4-[1-metylo-piperydylo-(4)]-
-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-ol

Do 1,98 g uaktywnionego jodem magnezu dodaje
się 15 ml czterohydrofuranu i kilka kropel brom-
ku etylenu. Skoro reakcja się rozpocznie wkrapla
się roztwór sporządzony z 10,0 g 1-metylo-4-chlo-
ro-piperydyny w 10 ml czterohydrofuranu w ten
sposób, aby rozpuszczalnik wrzał, po czym ogrze-
wa mieszaninę jeszcze w ciągu 1 godziny do wrze-
nia. Następnie studząc wkrapla się w temperatu-
rze 15—20° w ciągu 20 minut roztwór otrzymany
z 9,0 g 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-
-4-onu w 20 ml absolutnego czterohydrofuranu, po
czym miesza mieszaninę reakcyjną w ciągu 30 mi-
nut w temperaturze pokojowej, a następnie jeszcze
przez 2 godziny w temperaturze wrzenia roztworu.
Po oziębieniu wylewa się mieszaninę reakcyjną do
600 ml 25% roztworu wodnego chlorku amonu, do-
daje 250 ml chlorku metylenu i całość sączy przez
ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości.

Po oddzieleniu fazy organicznej fazę wodną wy-
trząsa się jeszcze dwukrotnie z chlorkiem metylenu,
połączone roztwory chlorometylenowe wymywa
wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowu-
je przy 15 mm Hg. Roztwór pozostałości po odpa-
rowaniu w 300 ml metanolu wytrząsa się w ciągu
2 godzin w temperaturze pokojowej z węglem
zwierzęcym, po czym sączy i zagęszcza do bjęto-
ści 50 ml. Po kilku godzinach odsąca się wytrą-
cony 4-[1-metylo-piperydylo-(4)]-4H-benzo [4,5] cy-
klohepta [1,2-b] tiofen-4-ol i wykryszalizowuje go
z metanolu. Temperatura topnienia 175,5—176,5°.

b) 4-[1-metylo-piperydyleno-(4)]-4H-benzo [4,5]
cyklohepta [1,2-b] tiofen

8,0 g 4-[1-metylo-piperydylo-(4)]-4H-benzo [4,5]
cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu ogrzewa się w 400
ml bezwodnika kwasu octowego w ciągu 18 godzin
do wrzenia. Po oddestylowaniu około 300 ml roz-
puszczalnika pozostałość wlewa się mieszając do
2000 ml wody, wodny roztwór przesąca się przez
ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości,
alkalizuje silnie 20% ługiem sodowym i powstającą
zawiesinę wodną 3-krotnie ekstrahuje eterem. Po-
łączone wyciągi eterowe wymyte wodą i wysuszone
nad węglanem potasu odparowuje się następnie
przy ciśnieniu 15 mm Hg. Otrzymaną pozostałość
rozpuszcza się w gorącym izopropanolu, z którego
to roztworu powoli wykryszalizowuje 4-[1-mety-
lo-piperydyleno-(4)]-4H-benzo [4,5] cyklohepta
[1,2-b] tiofen. Temperatura topnienia 124—125,5°.

Maleinian: Temperatura topnienia produktu wy-
kryszalizowanego z etanolu wynosi 211—212° (roz-
kład). Otrzymuje się go przez dodanie do etano-
lowego roztworu 5,0 g czystej zasady etanolowego
roztworu 2,1 g kwasu maleinowego. Użyty jako ma-
teriał wyjściowy 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b]
tiofen-4-on wytwarza się jak następuje:

Ester 2-tienylo-dwuetylowy kwasu fosforowego
133 g chlorku tienyly (temperatura wrzenia 73—
75°/15 mm Hg) ogrzewa się do temperatury 150°,
po czym dodaje się do niego przy stałym mieszaniu
i w tej temperaturze wolno kroplami 175 g świeżo
przedestylowanego estru trójetylowego kwasu fos-
forowego, po czym ogrzewa się w ciągu 2 godzin
przy stałym mieszaniu do temperatury 160—170°. Mieszani-
nę reakcyjną destyluje się następnie w wy-
sokiej próżni; ester tienylo-dwuetylowy kwasu fos-
forowego wrze w temperaturze 120—124° (0,06 mm
Hg).

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

Do roztworu otrzymanego ze 117 g estru 2-tieny-
lo-dwuetylowego kwasu fosforowego w 200 ml
świeżo przedestylowanego dwumetyloformamidu
dodaje się 30 g sproszkowanego dobrze wysuszone-
go metylanu sodowego, przy czym roztwór rozgrze-
wa się do temperatury 45—50°. Następnie kolbę
wstawia się do naczynia z lodem i wkrapla roz-
twór sporządzony z 80 g kwasu o-aldehydoftalowe-
go w 200 ml dwumetyloformamidu w taki sposób,
aby temperatura utrzymywała się pomiędzy 35—
40°, po czym miesza się jeszcze w ciągu 30—60 mi-
nut w temperaturze pokojowej.

Do roztworu reakcyjnego dodaje się następnie
dobrze chłodząc 1600 ml wody (o temperaturze
10—15°), przy czym wydziela się czerwony olej.
Następnie alkaliczuje się węglanem potasu, przy
czym olej na powrót rozpuszcza się, czerwono-brą-
zowy roztwór wytrząsa się trzykrotnie z benzenem
i wodny roztwór zakwasza się ostrożnie w tempe-
raturze 10—15° kwasem solnym do wartości pH=
=4. Po kilku godzinach przechowywania w lodówce
odsąca się wytrącony kwas, suszy i przekryszali-
zowuje z benzenem. Temperatura topnienia kwasu
2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowego 133—135°. Ług
pokryszaliczny wytrząsa się 3-krotnie z chlor-
kiem metylenu, fazę organiczną suszy nad siarcza-
nem sodowym i odparowuje do sucha przy ciśnie-
niu 15 mm Hg. Pozostałość po odparowaniu wy-
kryszalizowuje się z benzenem, przy czym otrzymuje
się dalszą porcję kwasu o temperaturze topnienia
133—135°.

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

7,5 g sodu umieszczonego w bezwodnym toluenie
stapia się, po czym dodaje się kroplami często wy-
trząsając 375 g czystej rtęci, tak że toluen wrze.
Następnie mieszaninę ogrzewa się stale mieszając do
temperatury 120—140°. Po oddestylowaniu toluenu
oziębia się do temperatury 50°. Do jednorodnego
amalgamatu dodaje się roztwór sporządzony z 20 g
kwasu 2-[2-tienylo-(2)-winylo]-benzoesowego w 150
ml 90% etanolu i otrzymaną mieszaninę wytrząsa
się w ciągu 30 minut.

Następnie oddziela się rtęć, przemywa dwukrot-
nie etanolem, a połączone roztwory etanolowe roz-
cieńcza 1200 ml wody. Otrzymany roztwór przesą-
ca się przez ziemię okrzemkową w wysokim stop-
niu czystości, zakwasza kwasem solnym i chłodzi
do temperatury 5°. Po kilku godzinach wytrącony
kwas sączy się i wykryszalizowuje 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 20 g sproszkowanego kwasu 2-[2-tienylo-(2)-etylo]-benzoesowego w ciągu 20 minut. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu godziny w temperaturze 125—130°, wylewa do 1000 ml wody, przesącza roztwór przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości i ekstrahuje 3-krotnie chlorkiem metylenu. Fazę organiczną wymywa się 2n roztworem węglanu sodowego, suszy nad siarczanem magnezu, rozpuszczalnik odparowuje, a pozostałość destyluje w wysokiej próżni, przy czym w temperaturze 125—140°/0,05 mm Hg przechodzi 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on w postaci zielonego oleju $n_D^{21} = 1,6559$.

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

Aby wprowadzić wiązanie podwójne w położenie 9,10 postępuje się w ten sposób, że mieszaninę złożoną z 32,1 g otrzymanego dwuhydrozwiązku, 26,7 g bromoimidu kwasu bursztynowego i 0,3 g nadtlenku benzoilu w 250 ml absolutnego czterochloru węgla ogrzewa się w ciągu 4 godzin do wrzenia. Po oziębieniu do temperatury 50° mieszaninę reakcyjną przesącza się przez ziemię okrzemkową o wysokim stopniu czystości i odparowuje rozpuszczalnik przy ciśnieniu 15 mm Hg.

Otrzymaną oleistą pozostałość ogrzewa się następnie w ciągu 2 godzin z 200 ml trójetyloaminy pod chłodnicą zwrotną. Po odpędzeniu niezmiennionej trójetyloaminy do pozostałości dodaje się 250 ml chlorku metylenu i otrzymany roztwór wymywa 3-krotnie 2n kwasem solnym i 2-krotnie wodą. Po osuszeniu roztworu nad siarczanem magnezu rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się następnie w wysokiej próżni, przy czym w temperaturze 173—180°/0,1 mm Hg 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on przechodzi jako olej, który krystalizuje po oziębieniu. Temperatura topnienia po przekryształizowaniu z etanolu wynosi 109—110°.

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 niższą grupę alkilową, R_2 oznacza atom chlorowca gdy Z oznacza grupę $-CH_2-CH_2-$, albo atom wodoru lub atom chlorowca gdy Z oznacza grupę $-CH=CH-$, **znamienny tym**, że 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on o wzorze 2, w którym R_2 i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorowcowym związkiem magnezoorganicznym o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, produkt reakcji hydrolizuje, otrzymaną pochodną 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu o ogólnym wzorze 4, traktuje środkami odszczepiającymi wodę, a otrzymane związki o ogólnym wzorze 1

przeprowadza się ewentualnie w ich sole addycyjne.

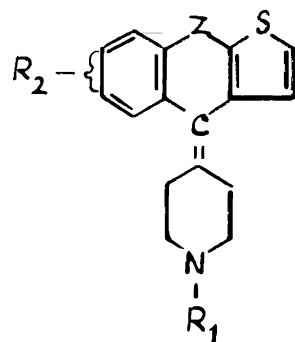
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on o wzorze 2, w którym R_2 oznacza atom wodoru, a Z oznacza grupę $-CH=CH-$ poddaje się reakcji z chlorowcowym związkiem magnezoorganicznym o wzorze 3, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, produkt reakcji hydrolizuje do pochodnej 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza atom wodoru, a Z — grupę $-CH=CH-$, którą następnie traktuje się środkami odszczepiającymi wodę, a otrzymane związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie przeprowadza się ewentualnie w ich sole addycyjne.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on o wzorze 2, w którym Z oznacza ugrupowanie $-CH=CH-$ lub $-CH_2-CH_2-$ a R_2 oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z chlorowcowym związkiem magnezoorganicznym o wzorze 3, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, produkt reakcji hydrolizuje do pochodnej 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-olu o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a następnie traktuje środkami odszczepiającymi wodę, po czym otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w ich sole addycyjne.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on poddaje się reakcji z produktem otrzymanym w wyniku reakcji 1-metylo-4-chloropiperydyny z aktywowanym magnezem, otrzymany produkt poddaje się hydrolizie, a następnie traktuje środkiem odszczepiającym wodę.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 6-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on poddaje się reakcji z produktem otrzymanym w wyniku reakcji 1-metylo-4-chloropiperydyny z aktywowanym magnezem.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on poddaje się reakcji z produktem otrzymanym w wyniku reakcji 1-metylo-4-chloropiperydyny z aktywowanym magnezem.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 7-chloro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on poddaje się reakcji z produktem otrzymanym w wyniku reakcji 1-metylo-4-chloropiperydyny z aktywowanym magnezem.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową o wzorze 2 stosuje się 4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on, otrzymany przez traktowanie 9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu bromoimidem kwasu bursztynowego w obecności nadtlenku benzoilowego i ogrze-

wanie otrzymanego produktu reakcji z trójalkiloaminą.

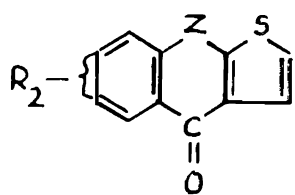
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodne 9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ i R_2 oznacza atom chlorowca, otrzymane przez ogrzewanie podstawionego w położenie 4 lub 5 atomem chlorow-

ca kwasu 2- $[\beta$ -(2'-tienylo)-etylo]-benzoesowego z kwasem polifosforowym.

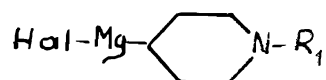
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową o wzorze 2 stosuje się 7-chloro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on, otrzymany przez traktowanie 7-chloro-9,10-dwuwodoro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-onu bromoimidem kwasu bursztynowego i ogrzewanie produktu reakcji z trójalkiloaminą.



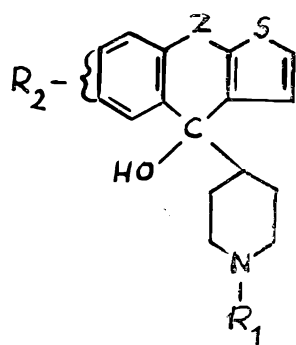
wzór 1



wzór 2



wzór 3



wzór 4