

26. 4*H*-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophene

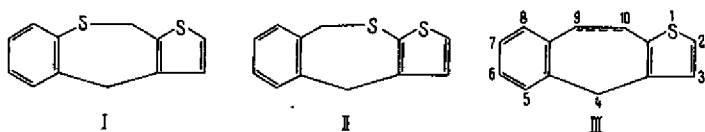
Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 15. Mitteilung [1]

von J.-M. Bastian, A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi und A. P. Stoll

(7. X. 65)

I. Einleitung. – In den letzten Jahren wurden von verschiedenen Arbeitskreisen zahlreiche tricyclisch kondensierte Systeme untersucht mit dem Ziel, neue Psychopharmaka und Antihistaminica herzustellen. Neben Phenothiazinen wurden dabei besonders solche Tricyclen intensiv bearbeitet, die aus einem siebengliedrigen Ring und zwei ankondensierten Benzolkernen bestehen, z. B. 5*H*-Dibenzo[*a, d*]cycloheptene, Iminodibenzyle, Morphanthridine, Dibenzothiepine und -oxepine, Dibenzodiazepine und Dibenzothiazepine und -oxazepine, um nur die wichtigsten zu nennen [2]. Verschiedene Derivate dieser Ringsysteme sind in den letzten Jahren als Heilmittel in die Therapie eingeführt worden.

Wir interessierten uns unter anderem auch für solche Tricyclen, die aus einem mittleren siebengliedrigen Ring, einem ankondensierten Benzol- und einem ankondensierten Thiophenkern bestehen. Zwei Ringsysteme dieser Art sind schon bekannt. Wir selbst stellten vor einiger Zeit einige wenige Derivate des 4,10-Dihydrobenzo[*b*]thieno[3,2-*e*]thiepins (I) her [3], und PROTIVA und Mitarbeiter [4] beschrieben kürzlich verschiedene Derivate des 4,9-Dihydro-thieno[2,3-*b*]benzo[*e*]thiepins (II).

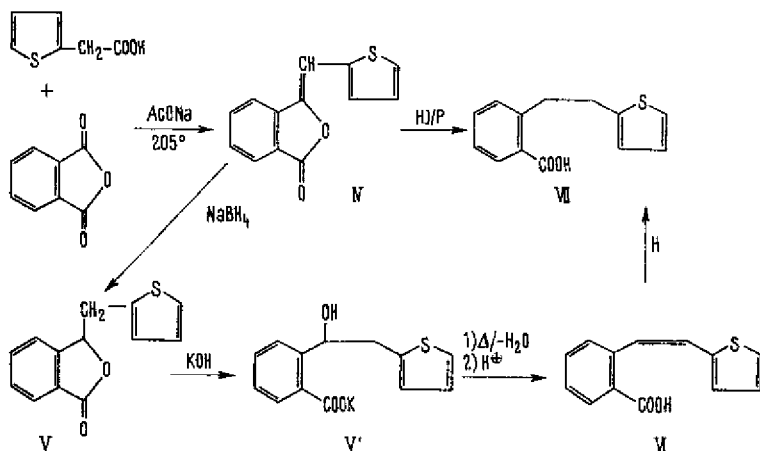


In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir verschiedene 4*H*-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-Derivate (III), besonders auch solche, die in Stellung 4 eine basisch substituierte Seitenkette tragen. Mehrere dieser Verbindungen besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften, über die an anderer Stelle berichtet wird.

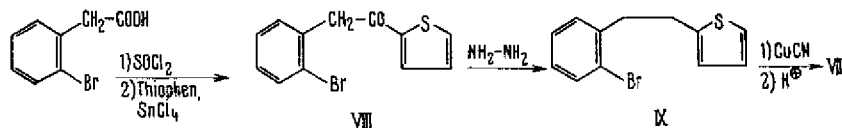
II. Synthese der 4*H*-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-one. – Schlüsselverbindung für die Synthese von 9,10-Dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-on (XIIa) ist 2-[2-(2-Thienyl)äthyl]benzoesäure (VII). Wir erhielten sie in Analogie zur *o*-Phenäthylbenzoesäure auf folgenden Wegen:

a) 2-Thienyllessigsäure [5] [6] und Phthalsäureanhydrid wurden in Gegenwart von Natriumacetat kondensiert und das erhaltene 2-Thenylidenphthalid (IV) mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor zur Säure VII reduziert. Die Ausbeuten sind hierbei allerdings sehr mässig. Bessere Ausbeuten erhielten wir auf einem Umweg. Dabei wurde das 2-Thenylidenphthalid (IV) zuerst mit Natriumborhydrid zum 3-(2-Thenyl)-phthalid (V) reduziert und anschliessend das Kaliumsalz V' auf 200°

erhitzt, wobei Wasser abgespalten wurde. Die ungesättigte Säure VI liess sich dann, wie weiter unten beschrieben wird, zu VII reduzieren.



b) *o*-Bromphenylethylsäurechlorid [7] wurde mit Thiophen nach FRIEDEL-CRAFTS umgesetzt. Das entstandene 2-Brombenzyl-2-thienylketon (VIII) reduzierte man zuerst nach HUANG-MINLON [8], ersetzte dann im 1-(2-Bromphenyl)-2-(2-thienyl)äthan (IX) Brom durch eine Nitrilgruppe und hydrolysierte schliesslich zur Säure VII.

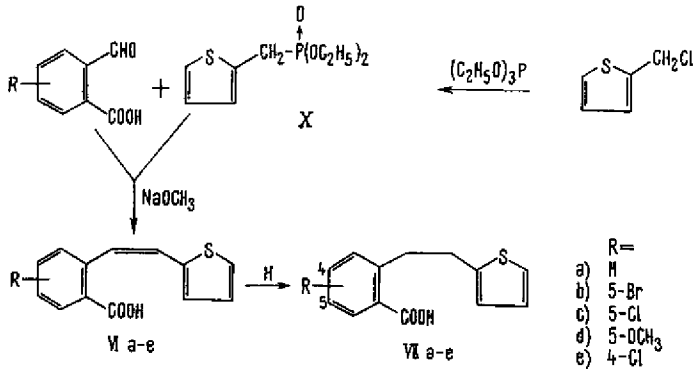


Beide Methoden liefern nur ungenügende Totalausbeuten. Ein weiterer Nachteil der Methode a) besteht darin, dass mit substituierten Phthalsäureanhydriden nur sehr schwer trennbare Isomerengemische entstehen. Wir entwickelten daher für die Synthese von VII ein besseres Verfahren. Die zuerst von HORNER [9] [10] entdeckte und später auch von anderen Autoren benutzte Methode zur Herstellung homologer Stilbene [11] [12] [13] [14], nämlich die Reaktion einer PO-aktivierten Methylene-Gruppe mit einer Carbonylgruppe, leistete uns dabei ausgezeichnete Dienste.

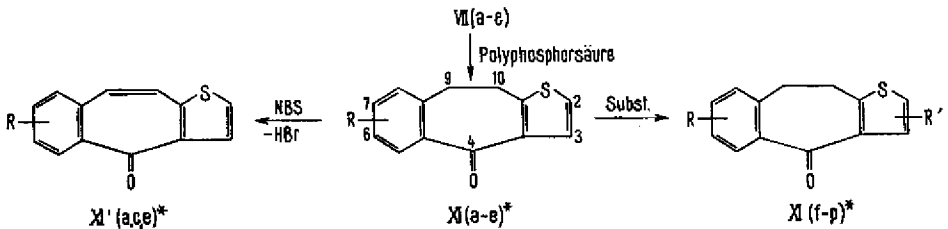
Das aus Thenylchlorid und Triäthylphosphit leicht zugängliche 2-Thenyl-diäthylphosphonat (X) setzten wir mit Phthalaldehydsäuren in Gegenwart von Alkali-alkoholat um. Die besten Ausbeuten erhielten wir mit zwei Mol. Natriummethylat, die zur Metamerie von A und zur Bildung des Natriumsalzes der Phthalaldehydsäure verbraucht werden. Bei 20–40° und in Dimethylformamid als Lösungsmittel erhielten wir so die Säuren VI in Ausbeuten von 70–95%.

Die Absättigung der Doppelbindung in den Säuren VI bereitete uns anfänglich grosse Schwierigkeiten. Die Reduktion mit Natriumamalgam in Äthanol lieferte schliesslich VII praktisch quantitativ. Die katalytische Hydrierung über Palladium auf Kohle gelang erst, als man Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendete und durch sehr gutes Schütteln dafür sorgte, dass die Hydrierung rasch erfolgte. In

anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln wurde dagegen der Katalysator rasch vergiftet. VIb wurde am besten mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor in Eisessig reduziert, da sowohl bei der Reduktion mit Natriumamalgam als auch bei der katalytischen Hydrierung Brom teilweise reaktiv entfernt wurde.



Die Säuren VII cyclisierten wir durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure zu den Ketonen XI, wobei die Ausbeuten mit Ausnahme der Methoxyverbindung XI d gut waren. Cyclisierungsversuche nach FRIEDEL-CRAFTS unter Verwendung von Zinn-tetrachlorid als Katalysator lieferten dagegen die cyclischen Ketone nur in Spuren.



Für die Bedeutung der Buchstaben a-p, siehe Tabelle 1

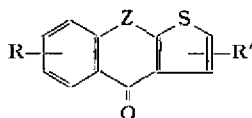
Die ungesättigten Ketone XI' liessen sich nicht direkt aus den ungesättigten Säuren VI herstellen. Sie wurden aus den gesättigten Ketonen XI erhalten durch Bromierung mit Bromsuccinimid in den Stellungen 9 oder 10 und anschliessender Abspaltung von Bromwasserstoff, entweder durch Behandeln mit *tert.* Aminen oder durch Erhitzen auf 180–200°.

Bei Substitutionsreaktionen verhält sich XI a wie ein in 2- und 3-Stellung substituiertes Thiophen. So könnte die Halogenierung mit elementarem Chlor oder Brom unter milden Bedingungen zu den 2-Chlor- bzw. 2-Brom-Verbindungen XI k und XI m; unter energischeren Bedingungen bildeten sich die 2,3-Dihalogen-derivate XII und XI n. Während die Chloratome relativ fest gebunden sind, ist das 2-ständige Brom reaktionsfähig. So konnte z. B. das 2-Bromketon XI m durch Erhitzen mit Cu^I-cyanid in das entsprechende Nitril XI p übergeführt werden. Beim Chlorsulfonieren trat die Chlorsulfonylgruppe je nach Reaktionsbedingungen nur in die 2-Stellung oder zugleich in die 2- und 6-Stellung ein. Die Position der eintretenden Substituenten

liess sich in allen Fällen aus den NMR.-Spektren der Ketone oder ihrer Derivate beweisen.

Die verschiedenen cyclischen Grundkörper sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. 4H-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-one

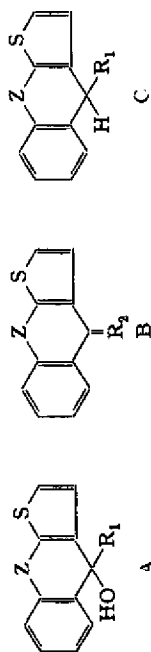





Nr.	R	R'	Z	Sdp. °C/Torr	Smp. °C/Lösungsm.
XIa	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	165-180/0,2-0,5	33-34 Äther/Petroläther
XI'a	H	H	-CH=CH-	173-180/0,1	109-110 Äthanol
XIb	6-Br	H	-CH ₂ -CH ₂ -	200-220/2	93-94,5 Äthanol
XIc	6-Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -	185-195/0,2	107-108 Äther
XI'c	6-Cl	H	-CH=CH-	-	152-153 Benzol
XId	6-OCH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	165-180/0,2	-
XIe	7-Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -	170-180/0,1	63-64 Äther/Petroläther
XI'e	7-Cl	H	-CH=CH-	140-160/0,05	141-143 Aceton
XIf	H	2-SO ₂ Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	-	120-121 Aceton
XI'g	6-SO ₂ Cl	2-SO ₂ Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	-	190-191,5 Benzol
XIh	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	-	130-131 Äthanol
XIi	6-SO ₂ N(CH ₃) ₂	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	-	183-186 Äthanol
XIk	H	2-Br	-CH ₂ -CH ₂ -	-	89-90,5 Äthanol
XIl	H	2,3-di-Br	-CH ₂ -CH ₂ -	-	100-102 Tetrachlor-kohlenstoff
XIm	H	2-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	178-182/0,1	79-83 Äthanol
XIn	H	2,3-di-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	188-200/0,1	133-137 Äthanol
XIp	H	2-CN	-CH ₂ -CH ₂ -	-	136-137,5 Essigs-äthylester

III. In 4-Stellung mit basischen Seitenketten substituierte 4H-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophene. - Die Ketone XI und XI' reagieren leicht mit GRIGNARD-Verbindungen wie z. B. 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid, 1-Methyl-4-piperidyl-magnesiumchlorid oder ähnlichen. In Tetrahydrofuran verläuft die Reaktion rasch und liefert die Carbinole XII im allgemeinen in guten Ausbeuten. Beim Behandeln mit Säuren oder Säureanhydriden gingen die Carbinole XII in die ungesättigten Verbindungen XIII über, die, mit Ausnahme von R₂ = 1-Methyl-4-piperidyliden, als *cis-trans*-Isomerengemische anfielen. Die Isomeren unterscheiden sich deutlich in ihren NMR.-Spektren und in gewissen Fällen auch durch verschiedene Laufstrecken im Dünnschichtchromatogramm. An zwei Beispielen wurden die Verhältnisse bei dieser Isomerie genauer untersucht; sie werden im Abschnitt IV gesondert behandelt.

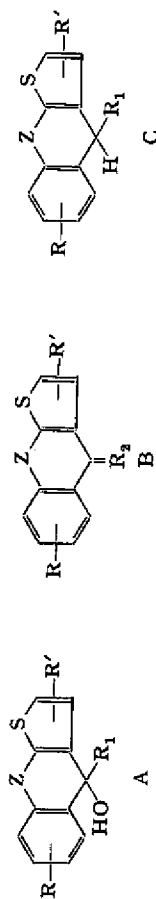
Sekundäre Amine der Verbindungsgruppe XIII stellten wir aus den entsprechenden N-Methylverbindungen her durch Behandeln mit Chlorameisensäure-äthylester und Verseifen der gebildeten Urethane mit Säuren oder starken Basen.

Die Reduktion der Carbinole XII oder der Olefine XIII gelang nur mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor. Da die Thiophentricyclen gegen starke Säure

Tabelle 2. *Derivate XIII-XIV der unsubstituierten Tricyclen*

R_1 bzw. R_2	Z	Nr.	Meth.	Base bzw. Salz	Ausb. %	Smp. °C	Lösungsmittel
$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1 A	A	Base	85	105-106	Äther
		1 B α	B	Hydrochlorid	70	233-234	Äthanol
		1 B β	D	Hydrochlorid	75	224,5-226	Isopropanol
		1 C	J	Hydrochlorid	50	158,5-160	Aceton
		2 A	A	Base	80	121-122	Äthanol
		2 B	B	Hydrogenmalonat	85	147,5-148	Isopropanol
$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3 B α	C	Hydrochlorid	62	235-236	Äthanol
		3 B β	C	Hydrochlorid	62	244-245,5	Äthanol
		3 C	J	Hydrochlorid	67	210,5-212	Äthanol
	$-\text{CH}=\text{CH}-$	4 B	H	Hydrogenmalonat	54	152-153,5	Isopropanol
$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	5 A	A	Base	85	103,5-104,5	Isopropanol
		5 B	F	Hydrochlorid	60	175-177	Isopropanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	6 A	A	Base	91	115-115,5	Hexan
		6 B	F	Hydrochlorid	75	229-231	Isopropanol
		6 C	J	Hydrochlorid	57	183,5-185	Isopropanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	7 B	H	Hydrochlorid	47	192-193	Aceton
		7 C	J	Hydrogenoxalat	70	163-165	Äthanol
$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	8 A	A	Base	98	132-133	Äthanol 90%
		8 B	F	Hydrochlorid	80	215-217	Äthanol/Äther
$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	9 A	A	Base	95	129-130	Äthanol 80%
		9 B	F	Hydrochlorid	80	225,5-227	Äthanol/Äther
		9 C	J	Hydrogenoxalat	79	189,5-190,5	Methanol/Äthanol
$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	10 A	A	Base	92	107-107,5	Äthanol
		10 B	F	Hydrochlorid	65	248-249,5	Äthanol

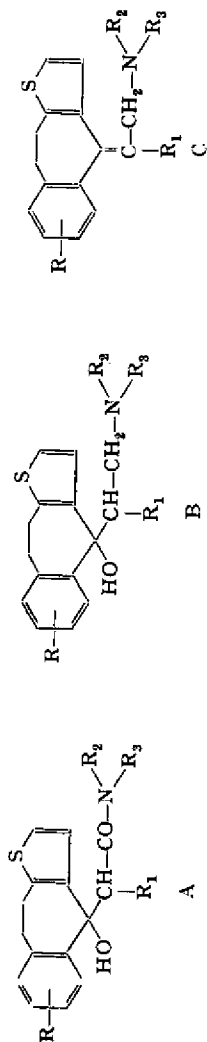
$-(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	11 A 11 B 11 C	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	A F J	Base Dihydrochlorid Dihydrogen- dimaleinat	85 82 83	150-151 258-259,5 182-183,5	Zers. Zers. Zers.	Äthanol/Hexan Äthanol/Äther Methanol/Äthanol
$-\text{CH}=\text{CH}-$	12 A 12 B	$-\text{CH}=\text{CH}-$	A B	Base Dihydrochlorid	67 75	140-141 236-240	Zers. Zers.	Äthanol Äthanol
$-(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NH}$	13 B	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	C	Base Dihydrochlorid	66 80	Sdp. 185-200°/0,03 275	Zers.	Äthanol/Aceton
$-(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3\text{CH OH}$	14 B	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	R	Dihydrochlorid	69	261-262	Zers.	Äthanol 95%
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	15 A 15 B	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	A B	Base Fumarat	92 75	105-106 203-205	Zers.	Hexan Isopropanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	16 B 16 C 17 B	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $-\text{CH}=\text{CH}-$	G J G	Base Hydrochlorid Säicylat	78 72 89	115-115,5 208,5-210,5 167-168	Zers. Zers.	Äthanol Aceton Isopropanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{H}$	18 B 19 B	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $-\text{CH}=\text{CH}-$	H H	Hydrochlorid Hydrochlorid	55 52	243-245 253,5-255,5	Zers. Zers.	Isopropanol Isopropanol
$-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	20 A 20 B	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	A F	Base Hydrochlorid	94 50	165-166 188-190	Zers.	Äthanol 80% Isopropanol/Äther
$-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	21 A 21 B 21 C	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	A B J	Base Hydrogenmalat Hydrogenoxalat	85 74 78	210-211 191,5-196 205,5-208	Zers. Zers. Zers.	Benzol/Äthanol Äthanol/Äther Äthanol
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	22 A 22 B 22 C	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	E F J	Base Hydrogenmalat Hydrogenoxalat, 1 H ₂ O	53 83 80	197-198 185-186 175-177	Zers. Zers. Zers.	Methanol Methanol Äthanol
$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	23 A 23 B	$-\text{CH}=\text{CH}-$	F F	Base	51	175-176,5	Zers.	Methanol

Tabelle 3. *Derivate XII–XIV der substituierten Tricyclen*

Typus

R_1 bzw. R_2	R bzw. R'	Z	Nr.	Meth.	Base bzw. Salz	Ausb. %	Smp. °C	Lösungsmittel
$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	3-Br	$-CH_2-CH_2-$	24 A 24 B	K B	Base Hydrochlorid, $\frac{1}{2} H_2O$	41 70	135–137 212,5–213	Äthanol Zers. Äthanol
	6-Br	$-CH_2-CH_2-$	25 A 25 B	A B	Base Hydrochlorid	91 74	128–129 236,5–242	Äthanol Äthanol/Äther Zers.
	2-Cl	$-CH_2-CH_2-$	26 A 26 B	A F	Base Hydrochlorid	55 87	113–114 205–206,5	Hexan Isopropanol Zers.
	6-Cl	$-CH_2-CH_2-$	27 A 27 B α 27 B β 27 C	A B B J	Base Hydrochlorid Hydrochlorid Hydrochlorid	82 75 11 55	139–140,5 235–256 199–201 198–199	Äthanol Äthanol Zers. Isopropanol Aceton Zers.
	7-Cl	$-CH=CH-$	28 A 28 B	A B	Base Hydrogenmaleinat	78 45	159–160,5 115–118	Äthanol Äthanol/Äther Zers.
	2-CN	$-CH_2-CH_2-$	29 A 29 B	A F	Base Hydrochlorid	85 77	140–142 200–201	Äthanol Aceton/Äther Zers.
	2-COCH ₃	$-CH=CH-$	30 A 30 B	A F	Base Phosphat	61 78	143–145 187–192	Äthanol Äthanol/Äther Zers.
	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	$-CH_2-CH_2-$	31 A 31 B	L B	Base Hydrochlorid	75 60	134,5–135,5 240–242,5	Aceton Äthanol Zers.
	6-OCH ₃	$-CH_2-CH_2-$	32 B 33 A 33 B	M A B	Base Hydrochlorid	27 73 69	135,5–136,5 173,5–174,5 222,5–223,5	Cyclohexan Methanol Äthanol Zers.
		$-CH_2-CH_2-$	34 A 34 B	A B	Base Hydrochlorid	95 78	125–126 213–215	Äther Isopropanol Zers.

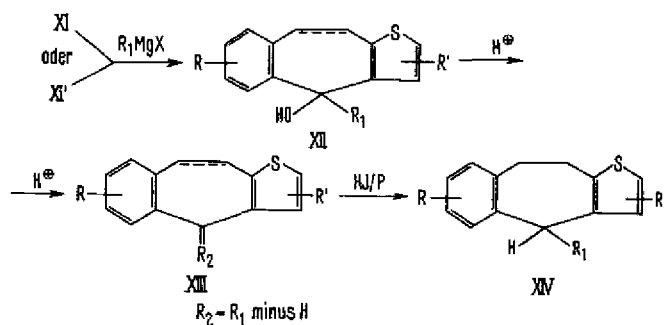
$-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-CH}_3$	2-Cl 6-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ $-\text{CH}_2\text{-CH-}$	35 B 36 B 37 B	H H H	Hydrochlorid Hydrochlorid Hydrochlorid	72 42 45	255-257 215-217 253-255	Zers. Zers. Zers.	Äthanol Isopropanol/ Isopropanol/ Äther
$-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	38 A 38 B	A F	Base Hydrochlorid	68 85	90,5-91 193,5-195,5		Isopropanol/ Isopropanol/ Äther
$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ CH ₃	6-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ $-\text{CH=CH-}$	39 A 39 B 40 A 40 B	A F A F	Base Hydrochlorid Base Hydrochlorid	98 67 95 67	149-151 225-226 188-190 228,5-230,5	Zers.	Hexan Äthanol/Äther Hexan Äthanol/Äther
$-(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N-CH}_3$	6-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	41 A 41 B	A B	Base Dihydrochlorid	70 97	178-179 260-262	Zers.	Äthanol Methanol/ Äthanol
	7-Cl	$-\text{CH=CH-}$ $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	42 A 42 B 43 A 43 B	A F A F	Base Dihydrochlorid Dihydrochlorid	70 65 36	136,5-137,5 215-220 226-231	Zers.	Äthanol/ Methanol/ Äthanol
$-(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NH}$	6-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	44 B	H	Base	70	Sdp. 218-221°/0,02		Äthanol 95%
$-(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}$	6-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	45 B	R	Dihydrochlorid	67	258	Zers.	Äthanol
	6-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	46 B	G	Salicylat	78	171-172,5	Zers.	Äthanol
$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	7-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	47 A 47 B	A F	Base	30	126-127		Äthanol
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N-CH}_3$	2-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	48 A 48 B	E F	Base Hydrochlorid	51 55	252-253 231-233	Zers.	Äthanol Äthanol
	6-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	49 A 49 B	E F	Base Hydrogenmalat	52 65	257-258 192-192,5	Zers.	Chloroform Äthanol
	7-Cl	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	50 A	A	Base	38	230-234	Zers.	Methanol Methylenchlorid/
		$-\text{CH=CH-}$	50 B 51 A 51 B	F A F	Base Base Base	80 60 68	148-150 136-138 160-162		Äthanol Aceton Äthanol

Tabelle 4. *Derivate XV-XVII*

Typus	R	Nr.	Meth.	Base bzw. Salz	Ausb. %	Smp. °C	Lösungsmittel
$R_1-CH-CO-N(R_2)R_3$							
$-CH_2-CO-N(CH_3)_2$	H	52 A 52 B 52 C	N O F	— Tartrat Hydrochlorid	73 76 87	106-108 182-182,5 216-218	Isopropanol Äthanol Aceton/Äther
	7-Cl	53 A 53 B 53 C	N P —	— Base Hydrochlorid	85 35	131-131,5 121-121,5 232-233,5	Isopropanol Isopropanol Isopropanol
	H	54 A 54 B 54 C	N O F	— Base Hydrochlorid	73 54 42	73 -86* 146-148* 260-262	Isopropanol Benzol Äthanol
	6-Cl	55 A 55 B 55 C	N P F	— Base Hydrochlorid	— — —	114-113* 169-171* 300-305	Tetrachlorkohlenstoff Aceton Äthanol
	7-Cl	56 A 56 B 56 C	N P F	— Base Hydrochlorid	78 50 64	127-129* 90-94* 235-237	Isopropanol Benzol Äthanol

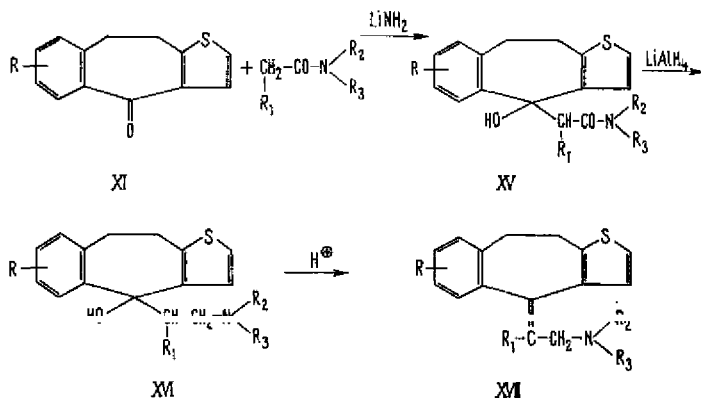
*) Diastereoisomergemis h

relativ empfindlich sind, verwendeten wir Eisessig als Lösungsmittel, wodurch die Menge an Jodwasserstoffsäure klein gehalten werden konnte. Unter diesen Bedingungen erfolgte die Reduktion in den meisten Fällen sehr rasch und lieferte XIV in befriedigenden Ausbeuten.



Wie schon in Abschnitt II erwähnt, ist im 2-Bromketon XIk und im 2,3-Dibromketon XII das in Stellung 2 haftende Brom reaktionsfähig. GRIGNARD-Reagenzien reagieren mit diesen Ketonen nicht nur an der Carbonylgruppe, sondern es wird auch die 2-Stellung unter Entfernung des Broms metalliert. Beim Aufarbeiten erhält man dann die entsprechenden in 2-Stellung unsubstituierten Reaktionsprodukte. Die Verbindung 24A (Tab. 3) wurde auf diesem Weg aus dem 2,3-Dibromketon XII und 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid hergestellt.

Verbindungen XVII, in denen der Tricyclus und das basische Stickstoffatom nur durch zwei C-Atome voneinander getrennt sind, lassen sich nicht aus GRIGNARD-Verbindungen synthetisieren. Zwei Reihen solcher Verbindungen erhielten wir auf folgendem Weg:



Ketone XI wurden in Gegenwart von Lithiumamid mit Essigsäure-dimethylamid ($R_1 = H$; $R_2, R_3 = CH_3$) oder mit 1-Methyl-2-pyrrolidon ($R_1 + R_3$ zusammen CH_2-CH_2 ; $R_2 = CH_3$) zu den Amidocarbino len XV umgesetzt. Diese lieferten mit Lithiumaluminiumhydrid die Aminocarbino le XVI, die sich beim Behandeln mit Säuren sehr leicht zu den *cis-trans*-isomeren Olefinen XVII dehydratisierten (Tab. 4). Bei

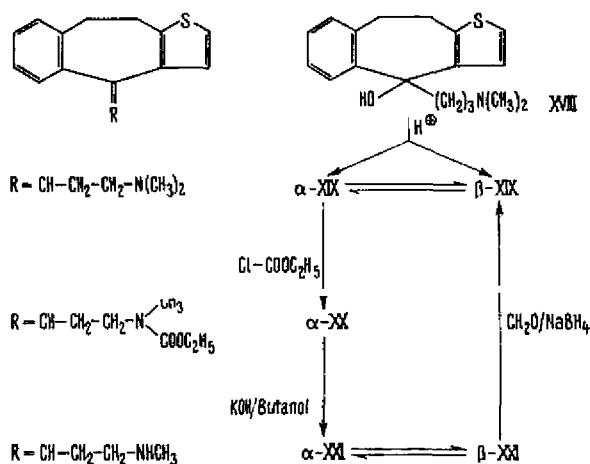
der Anlagerung mit 1-Methyl-2-pyrrolidon entstehen dabei Diastereoisomerengemische, die aber nicht aufgetrennt wurden, da bei der Wasserabspaltung beide chirale Zentren verschwinden.

IV. Untersuchung der *cis-trans*-Isomerie von 4-(3-Dimethylaminopropyliden)-9,10-dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen (XIX) und der entsprechenden Monomethylverbindung XXI. – Bei der Dehydratisierung von 4-(3-Dimethylaminopropyl)-9,10-dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-ol (XVIII) entstanden je nach den Reaktionsbedingungen und dem verwendeten Dehydratisierungsmittel Isomerengemische aus 90–65% α -XIX und 10–35% β -XIX. Quantitativ liessen sich die Isomeren am besten mit Hilfe der NMR.-Spektren¹⁾ bestimmen, da das Proton der Gruppierung =CH– in der α -Form als Triplett bei 5,91 ppm (CDCl₃) und in der β -Form als Triplett bei 5,53 ppm (CDCl₃) erscheint.

Durch fraktionierte Kristallisation der neutralen Succinate liess sich aus solchen Gemischen reines α -XIX relativ leicht abtrennen. Dagegen gelang es weder durch chemische noch durch physikalisch-chemische Methoden die reine β -Form zu isolieren.

Behandelte man α -XIX bei Zimmertemperatur mit Chlorameisensäure-äthylester und hydrolysierte das gebildete Urethan α -XX mit ca. 1*N* Kaliumhydroxid in Butanol, dann entstand die isomerenfreie Desmethylverbindung α -XXI [NMR.: =CH– Triplett bei 6,10 ppm (Dimethylsulfoxid)]. Wurde dagegen α -XX mit einer ca. 50-proz. Lösung von Kaliumhydroxid in Butanol gespalten, erhielten wir ein Isomerengemisch aus 2/3 α -XXI und 1/3 β -XXI. Daraus konnte nun reines β -XXI [NMR.: =CH– Triplett bei 5,65 ppm (Dimethylsulfoxid)] durch fraktionierte Kristallisation der Acetate isoliert werden, während sich in diesem Fall die α -Form bisher auf keine Art und Weise aus dem Gemisch rein abtrennen liess.

Die reine Dimethylverbindung β -XIX stellten wir aus der reinen Monomethylverbindung β -XXI durch reduktive Methylierung mit Formaldehyd und Natriumborhydrid her.



¹⁾ Wir danken Herrn Dr. P. NIKLAUS von unserer physikalisch-chemischen Abteilung für die quantitativen NMR.-spektroskopischen Bestimmungen.

Als nun die reinen α - und β -Isomeren der im Titel genannten Verbindungen vorliegen, prüften wir, unter welchen Bedingungen sie sich ineinander überführen lassen. Während in neutraler Lösung unter Ausschluss von Licht alle Isomeren stabil sind, lagern sie sich mit Säuren oder Alkalien um. Die Isomerisierungsgeschwindigkeit ist allerdings in verd. Säuren oder Alkalien (ca. 1N) nur sehr klein. Beim Behandeln mit konz. Säuren, z.B. Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder 85-proz. Phosphorsäure, oder mit starkem Alkali, z.B. einer 50-proz. Lösung von Kaliumhydroxid in Butanol, stellte sich dagegen schon nach kurzer Zeit ein Gleichgewicht ein, das sowohl bei XIX als auch bei XXI stets aus 2/3 α -Form und 1/3 β -Form bestand. Das gleiche Isomerengemisch bildete sich, wenn in neutraler Lösung 48 Std. mit UV.-Licht bestrahlt wurde.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in Kapillaren im Ölbad (Apparat nach Dr. TORRONT) bestimmt. Die Smp. und die Sdp. sind nicht korrigiert und werden in °C angegeben. Sämtliche in den Tabellen 1–4 aufgeführten, sowie alle im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen sind durch richtige Mikroanalysen belegt.

I. Ausgangsmaterialien

2-Thenyliden-phthalid ($C_{13}H_8O_2S$) (IV). Das Gemisch von 24,2 g 2-Thienyl-essigsäure [5] [6], 52 g Phthalsäureanhydrid, 4,0 g wasserfreiem Natriumacetat und 125 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird in einem offenen Kolben unter Rühren und in Stickstoffatmosphäre während 3 Std. auf 205–208° erhitzt. Nach dem Abkühlen giesst man das Reaktionsgemisch in 1000 ml Wasser. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in 200 ml Chloroform gelöst. Die filtrierte Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das rohe Phthalid wird aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 115–115,5°; Ausbeute 24,0 g (62%).

3-(2-Thenyl)-phthalid ($C_{13}H_{10}O_2S$) (V). 20,0 g 2-Thenyliden-phthalid werden in einem Gemisch von 50 ml 2N Natriumhydroxidlösung und 5 ml Äthanol heiss gelöst. Man kühlt auf 0° und versetzt tropfenweise mit der Lösung von 6,5 g Natriumborhydrid in 50 ml Wasser. Nach 2-stdg. Rühren bei 20° stellt man durch langsame Zugabe von 150 ml 2N Salzsäure sauer und extrahiert mit Äther. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropanol in Gegenwart von Tierkohle umkristallisiert. Smp. 59–61°; Ausbeute 9,8 g (48%). Eine mehrmals umkristallisierte Probe hat den Smp. 62,5–63°.

2-Brombenzyl-2-thienyl-ke-ton ($C_{12}H_8OBrS$) (VIII). Das Gemisch von 20,0 g 2-Brom-phenyl-essigsäure [7] und 67,5 ml Thionylchlorid wird unter Rühren während 3 Std. auf 45° erwärmt. Man destilliert darauf das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum ab und versetzt den Rückstand mit der Lösung von 7,2 g Thiophen in 85 ml Benzol. Darauf werden unter Rühren und Kühlung auf 0° tropfenweise 10 ml Zinntetrachlorid zugegeben. Man lässt noch 2 Std. bei Zimmertemperatur rühren und versetzt darauf unter Eiskühlung mit einem Gemisch von 5 ml konz. Salzsäure und 45 ml Wasser. Die Benzolschicht wird abdekantiert, nacheinander mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man dampft das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Die Fraktion vom Sdp. 155–168°/0,01 Torr wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Smp. 61,5–62°; Ausbeute 17,9 g (69%).

1-(2-Bromphenyl)-2-(2-thienyl)-äthan ($C_{12}H_{11}BrS$) (IX). Die Lösung von 2,81 g 2-Brombenzyl-2-thienyl-ke-ton und 1,25 ml Hydrazinhydrat in 30 ml Äthanol wird 9 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man destilliert darauf 20 ml des Lösungsmittels ab und versetzt den Rückstand mit 20 ml Diäthylenglykol, 2,5 g Kaliumhydroxid und 0,75 ml Hydrazinhydrat. Man erhitzt noch während 1 Std. zum Sieden und destilliert darauf die Lösungsmittel ab, indem man die Temperatur nach und nach bis auf 200° erhöht. Man giesst das Reaktionsgemisch auf Eis und extrahiert mit Äther. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Sdp. 102–113°/0,01 Torr; Ausbeute 1,85 g (70%). $n_D^{20} = 1,6080$.

2-[2-(2-Thienyl)-äthyl]-benzonnitril ($C_{13}H_{11}NS$). Das Gemisch von 4,4 g 1-(2-Bromphenyl)-2-(2-thienyl)-äthan, 2,2 g Kupfer(I)-cyanid und 16 ml Chinolin wird während $2\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt. Man kühlt darauf auf -15° und gibt langsam 16 ml konz. Salzsäure zu. Die saure Lösung wird mit Chloroform extrahiert, die Extrakte mit konz. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Sdp. $90-100^\circ/0,03$ Torr; Ausbeute 2,07 g (59%). $n_D^{20} = 1,5920$.

2-Thienyl-diäthylphosphonat ($C_9H_{13}O_3PS$) (X). 158,0 g 2-Thienylchlorid [15] werden auf 150° erhitzt und bei dieser Temperatur innerhalb von 45 Min. mit 209,0 g auf $140-150^\circ$ erhitztem Triäthylphosphit versetzt. Man lässt noch 3 Std. bei 150° rühren und destilliert darauf das Reaktionsgemisch im Vakuum. Sdp. $133-138^\circ/5$ Torr (farbloses Öl); Ausbeute 237 g (85%).

2-[2-(2-Thienyl)-vinyl]-benzoesäure ($C_{13}H_{10}O_2S$) (VIa). — a) Aus 3-(2-Thienyl)-phthalid. Die Lösung von 1,5 g 3-(2-Thienyl)-phthalid in 1,5 ml 50-proz. Kaliumhydroxidlösung und 1,5 ml Wasser wird zur Trockne eingedampft und im Vakuum auf 180° erhitzt. Man löst den braun gefärbten Rückstand in Wasser und lässt über Nacht mit Tierkohle stehen. Man filtriert, stellt mit 2N Salzsäure sauer und extrahiert mit Äther. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man kristallisiert den Rückstand aus Benzol. Smp. $112-116^\circ$; Ausbeute 0,84 g (56%). Nach mehrmaligem Umkristallisieren steigt der Smp. auf $126-128^\circ$.

b) Aus *o*-Phthalaldehydsäure [16] und 2-Thienyl-diäthylphosphonat. Die Suspension von 30 g Natriummethylat in 60 ml reinem Dimethylformamid wird so rasch wie möglich (15–20 Min.) mit der Lösung von 55,0 g 2-Thienyl-diäthylphosphonat und 38,0 g *o*-Phthalaldehydsäure in 60 ml reinem Dimethylformamid versetzt, wobei durch Eiskühlung die Temperatur zwischen 35 und 40° gehalten wird. Man rührt die rot-braune Lösung noch während 10 Min. bei Zimmertemperatur und kühlt dann in Eis-Kochsalz. Bei einer Temperatur von $10-15^\circ$ werden innerhalb von 30 Min. 120 ml Eiswasser zugetropft. Nun giesst man das Reaktionsgemisch in 2000 ml Eiswasser und versetzt sehr langsam mit 1N Salzsäure bis zu pH 4, wobei die Temperatur weniger als 10° betragen soll. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° wird die kristalline Säure abfiltriert, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und zur Reinigung aus Benzol umkristallisiert. Smp. $136-137^\circ$; Ausbeute 47,0 g (85%).

Die Säuren VIb–e wurden nach Methode b) aus substituierten Phthalaldehydsäuren²⁾ hergestellt:

5-Brom-2-[2-(2-thienyl)-vinyl]-benzoesäure (VIb), Smp. $174-175^\circ$, Ausbeute 72%

5-Chlor-2-[2-(2-thienyl)-vinyl]-benzoesäure (VIc), Smp. $152-153^\circ$, Ausbeute 88%.

5-Methoxy-2-[2-(2-thienyl)-vinyl]-benzoesäure (VI d), Smp. $170-171^\circ$, Ausbeute 82%.

4-Chlor-2-[2-(2-thienyl)-vinyl]-benzoesäure (VIe), Smp. $198-200^\circ$, Ausbeute 85%.

2-[2-(2-Thienyl)-äthyl]-benzoesäure ($C_{13}H_{12}O_2S$) (VIIa). — a) Aus 2-Thienyliden-phthalid. Die Suspension von 24,0 g 2-Thienyliden-phthalid und 8,8 g rotem Phosphor in 240 ml 57-proz. Jodwasserstoffsäure und 240 ml Eisessig wird im Stickstoffstrom unter Rühren bis zum Sieden erhitzt. Man gibt 70 ml Toluol und anschliessend in kleinen Portionen innerhalb 1 Std. 6,0 g roten Phosphor zu. Man giesst darauf das Reaktionsgemisch in 3000 ml Wasser, versetzt mit 300 ml Chloroform und filtriert vom Phosphor ab. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Schicht noch zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen und dann mit 2N Natriumhydroxidlösung ausgezogen. Die basischen Auszüge werden unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert und die Substanz mit Chloroform extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat, dampft das Lösungsmittel ab und chromatographiert den Rückstand an einem Aluminiumoxid der Aktivität 1. Durch Eluieren mit Benzol und Benzol/Chloroform (1:1) erhält man 6,2 g (25%) Rohprodukt, welches mehrmals aus Chloroform/Hexan umkristallisiert wird. Smp. $107-109^\circ$.

b) Aus 2-[2-(2-Thienyl)-äthyl]-benzonnitril. Die Lösung von 1,0 g 2-[2-(2-Thienyl)-äthyl]-benzonnitril und 1,41 g Kaliumhydroxid in 15 ml Äthylenglykol und 5 ml Wasser wird während 24 Std. zum Sieden erhitzt. Man giesst das Reaktionsgemisch in 40 ml Wasser und filtriert das entstandene 2-[2-(2-Thienyl)-äthyl]-benzoesäureamid ab. (Smp. $117-119^\circ$; aus Chloroform umkristallisiert). Das Filtrat wird bei 0° mit konz. Salzsäure sauer gestellt und die ausgefallene Säure abfil-

²⁾ Hergestellt aus substituierten Phthaliden [17] nach Methode [16].

triert. Man trocknet im Vakuum und kristallisiert aus Chloroform/Hexan um. Smp. 110–111°; Ausbeute 0,55 g (50%).

b) Aus 2-[2-(2-Thienyl)-vinyl]-benzoesäure. – c_1) Reduktion mit Natriumamalgam. In einem offenen Kolben werden 15 g Natrium in 50 ml abs. Toluol bei 120° geschmolzen. Man entfernt die Heizung und versetzt vorsichtig unter gutem Rühren innerhalb von 20 Min. mit 750 g Quecksilber. Nachdem alles Toluol verdampft ist, rührt man noch bei 120–140°, bis sich eine homogene Paste gebildet hat. Zu dem so erhaltenen und auf 60° abgekühlten Natriumamalgam gibt man auf einmal die Lösung von 40,0 g 2-[2-(2-Thienyl)-vinyl]-benzoesäure in 300 ml 95-proz. Äthanol und rührt energisch, bis die Reaktion beendet ist (ca. 45–60 Min.). Vom freigesetzten Quecksilber wird abdekantiert und zweimal mit Äthanol gewaschen. Die Äthanolösungen werden mit 2000 ml Wasser verdünnt; die erhaltene trübe Lösung wird durch eine Schicht Tierkohle filtriert und dann unter gutem Rühren bei 10–15° langsam mit konz. Salzsäure angesäuert. Die Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Smp. 110–111°; Ausbeute 38,0 g (95%).

c) Katalytische Hydrierung. Die Lösung von 40,0 g 2-[2-(2-Thienyl)-vinyl]-benzoesäure in 200 ml reinem Dimethylformamid wird bei 80° und 100 Atm. in Gegenwart von 2,0 g Pd-C 10% unter energischem Rühren (Autoklav mit Magnetrührer) hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (4–6 Std.) lässt man abkühlen und filtriert dann vom Katalysator ab. Das Filtrat wird sodann unter Rühren tropfenweise in ein Gemisch von 2000 ml Eiswasser und 2 ml konz. Salzsäure eingetragen. Nach einstündigem Stehenlassen wird die ausgefallene Säure abfiltriert, mit Wasser gewaschen und nach Trocknen im Vakuum aus Äthanol/Wasser oder aus Chloroform/Hexan umkristallisiert. Smp. 110–111°; Ausbeute 36,5 g (92%).

Die Säuren VIIc–e wurden nach diesen Methoden hergestellt:

5-Chlor-2-[2-(2-thienyl)-äthyl]-benzoesäure (VIIc), Smp. 134–135°; Ausbeute c_1 : 90%, c_2 : 83%.

5-Methoxy-2-[2-(2-thienyl)-äthyl]-benzoesäure (VII d), Smp. 120–122°; Ausbeute c_1 : 85%.

4-Chlor-2-[2-(2-thienyl)-äthyl]-benzoesäure (VII e), Smp. 127–128°; Ausbeute c_1 : 82%.

5-Brom-2-[2-(2-thienyl)-äthyl]-benzoesäure ($C_{13}H_{11}O_2BrS$) (VII b). Zu der auf 75° erhitzten Lösung von 40,0 g 5-Brom-2-[2-(2-thienyl)-vinyl]-benzoesäure in 800 ml Eisessig werden unter Rühren zuerst 40,0 g roter Phosphor und dann 55 ml 57-proz. Jodwasserstoffsäure gegeben. Man erhitzt während 10 Min. zum Sieden und filtriert das heisse Reaktionsgemisch. Das Filtrat wird in 2500 ml Eiswasser gegossen und das ausfallende gummiartige Produkt mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden mit Wasser, mit 5-proz. Natriumthiosulfatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Benzol/Hexan umkristallisiert. Smp. 122–124°; Ausbeute 36,0 g (90%).

II. 4H-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-one (Tabelle 1)

Cyclisierung der Säure VII. – 9,10-Dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on ($C_{15}H_{10}OS$) (XI a). In das Gemisch von 180 g Polyphosphorsäure und 250 ml Xylol werden bei 120–130° unter Rühren 43,0 g 2-[2-(2-Thienyl)-äthyl]-benzoesäure eingetragen. Man rührt das Reaktionsgemisch noch $1\frac{1}{2}$ –2 Std. bei dieser Temperatur, kühlt es ab und gießt es in ein Gemisch von 1,6 l Eiswasser und 400 ml Toluol. Das Ganze wird durch Diatomeenerde filtriert, die organische Phase abgetrennt und der wässrige Teil noch zweimal mit Toluol ausgeschüttelt. Man wäscht die vereinigten Toluollösungen mit Wasser, trocknet sie über Magnesiumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Sdp. 165–180°/0,2–0,5 Torr; Ausbeute 30,5 g (78%). Nach Kristallisation aus Äther/Petroläther Smp. 33–34°.

Die Ketone XIb–XIe wurden nach der gleichen Methode hergestellt.

Einführung der Doppelbindung. – 4H-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on ($C_{13}H_8OS$) (XI' a). Man erhitzt das Gemisch von 32,1 g 9,10-Dihydro-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI a), 26,7 g N-Bromsuccinimid und 0,3 g Benzoylperoxid in 250 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff während 4 Std. zum Sieden. Nach Abkühlen auf 50° filtriert man das unlösliche Succinimid ab und dampft das Filtrat ein. Den erhaltenen Rückstand erhitzt man darauf während 2 Std. in 200 ml Triäthylamin zum Sieden. Nach Verdampfen des überschüssigen Triäthylamins wird der Rückstand mit 250 ml Methylenchlorid versetzt und die erhaltene Lösung dreimal mit

2*N* Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Extrakt zur Trockne eingedampft. Das als Öl erhaltene Keton XI'a wird im Hochvakuum destilliert. Sdp. 173–180°/0,1 Torr; Ausbeute 26,6 g (83%). Nach Kristallisation aus Äthanol Smp. 709–110°.

Die Ketone XI'c und e wurden nach dem gleichen Verfahren hergestellt.

Andere Ketone XI. – 2-Chlorsulfonyl-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on ($C_{13}H_9O_3ClS_2$) (XI f). Zu einer Lösung von 70 ml Chlorsulfonsäure in 60 ml Chloroform lässt man unter Rühren bei -10° die Lösung von 25,8 g 9,10-Dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XIa) in 30 ml Chloroform tropfen. Dann lässt man auf Raumtemperatur steigen und erwärmt anschliessend noch 3 Std. auf 50° . Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch auf 800 g Eis gegossen, die Chlorformschicht abgetrennt und die wässrige Lösung mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden nach Waschen mit Wasser über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus Aceton kristallisiert. Smp. 120,5–121°; Ausbeute 4,23 g (11%).

2,6-Bis-chlorsulfonyl-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on ($C_{13}H_8O_6Cl_2S_2$) (XI g). Zu 70 ml Chlorsulfonsäure gibt man innert 15 Min. bei -10° bis 0° 25,8 g Keton XIa. Anschliessend rührt man 30 Min. bei Raumtemperatur und 3 Std. bei 100° . Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird dann auf 700 g Eis gegossen und die wässrige Aufschlemmung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat dampft man die Methylenchloridlösung zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Benzol um. Smp. 188–190,5°; Ausbeute 23,3 g (47%).

2-Dimethylsulfamoyl-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on ($C_{15}H_{15}O_3NS_2$) (XI h). Zu einer Lösung von 21,0 g 2-Chlorsulfonyl-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI f) in 110 ml Aceton und 110 ml Äther lässt man bei 0° 80 ml 10-proz. ätherische Dimethylaminlösung tropfen und rührt das Reaktionsgemisch noch 1 Std. bei 20° . Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert. Nach dem Eindampfen des Filtrates erhält man eine zweite Fraktion derselben Verbindung. Beide Fraktionen werden nun aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 130–130,5°; Ausbeute 16,4 g (76%).

Nach dem gleichen Verfahren wurde das 2,6-Bis-dimethylsulfamoyl-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI i) vom Smp. 183–186° hergestellt. Ausbeute 87%.

2-Brom-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on ($C_{13}H_9OBrS$) (XI k). Zu einer Lösung von 25,8 g Keton XIa in 50 ml Eisessig lässt man bei 20° eine Lösung von 10,2 ml Brom in 50 ml Eisessig tropfen. Man rührt das Gemisch noch 5 Std. bei Raumtemperatur und entfernt dann die Bromwasserstoffsäure durch Einleiten von Stickstoff. Die ausgefallene Verbindung wird abfiltriert und das Filtrat nach Einengen nochmals filtriert. Die beiden Fraktionen werden aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 82–87°; Ausbeute 28,4 g (80%). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol Smp. 89–90,5°.

2-Cyano-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on ($C_{14}H_9ONS$) (XI l). Eine Lösung von 20,7 g 2-Brom-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI k) und 11,1 g Kupfer(I)-cyanid in 135 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird 24 Std. unter Stickstoff auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 1 l Wasser eingerührt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, im Vakuum getrocknet und in einer SOXHLET-Apparatur mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird eingengt, abgekühlt und die ausgefallene Substanz abfiltriert. Sie wird aus Benzol und aus Essigsäureäthylester umkristallisiert. Smp. 137–137,5°; Ausbeute 7,8 g (46%).

2,3-Dibrom-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on ($C_{13}H_8OBr_2S$) (XI m). 42,8 g Keton XIa und 66 ml Brom werden im Dunkeln und unter Stickstoff 2 Std. bei 20° gerührt. Anschliessend rührt man das Reaktionsgemisch in 400 ml 50° warmes Chloroform ein, erhitzt 30 Min. unter Rückfluss, kühlt dann auf 10° ab und filtriert nach ca. 2 Std. das ausgefallene Produkt ab. Es wird in 500 ml Methylenchlorid gelöst, mit Wasser und 20-proz. Ammoniumcarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Benzol warm gelöst. Beim Erkalten kristallisiert wenig Nebenprodukt aus, das man abfiltriert. Nach dem Eindampfen der Mutterlauge kristallisiert man den Rückstand zuerst aus Isopropanol und dann aus Tetrachlorkohlenstoff um. Smp. 100–100,5°; Ausbeute 36,0 g (48%).

2-Chlor- und 2,3-Dichlor-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on ($C_{13}H_9O$ -*CIS*, $C_{13}H_8OCl_2S$) (XI_m, n). 21,4 g Keton XI_a werden chloriert, indem man bei einer Temperatur von 50–55° unter Rühren während 2 Std. Chlorgas in die Substanz einleitet. Überschüssiges Chlor wird darauf durch Einleiten von Stickstoff entfernt. Man gibt 2 g Kaliumhydroxid zu und erwärmt das Reaktionsgemisch vorsichtig auf 80°. Bei dieser Temperatur setzt eine heftige Gasentwicklung ein. Man rührt noch 1 Std. bei 80°, fügt dann 2,5 g Natriumhydroxyd zu und lässt eine weitere Stunde bei 80° rühren. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen. Man filtriert und wäscht den Niederschlag mit Methylenchlorid. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhält zwei Fraktionen:

2-Chlor-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI_m). Sdp. 178–182°/0,1 Torr; Smp. 79–83° (Äthanol); Ausbeute 10,2 g (41%).

2,3-Dichlor-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI_n). Sdp. 188–200°/0,1 Torr; Smp. 133–137° (Äthanol); Ausbeute 3,2 g (11%).

III. In 4-Stellung substituierte 4H-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophene (Tab. 2–4)

4-(3-Dimethylamino-propyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol ($C_{18}H_{28}ON$ S) (1A) [Methode A]. 2,2 g mit Jod aktiviertes Magnesium werden mit 5 ml abs. Tetrahydrofuran überschichtet. Man gibt einige Tropfen Äthylbromid zu, wobei sofort eine lebhaftige Reaktion einsetzt. Man beginnt in diesem Moment mit dem Zutropfen einer Lösung von 10,8 g 3-Dimethylamino-propylchlorid in 20 ml abs. Tetrahydrofuran. Die Zutropfgeschwindigkeit wird so reguliert, dass immer leichter Rückfluss besteht. Nach beendigtem Zutropfen erhitzt man unter Rühren so lange zum Sieden, bis alles Magnesium reagiert hat. Anschliessend versetzt man das Reaktionsgemisch bei 20° innerhalb von 15 Min. mit einer Lösung von 8,2 g 9,10-Dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI_a) in 30 ml abs. Tetrahydrofuran und erhitzt darauf noch 15 Min. zum Sieden. Man kühlt in Eis, giesst das Reaktionsgemisch langsam in 200 ml eiskalte 20-proz. Ammoniumchloridlösung und gibt 200 ml Methylenchlorid zu. Nach Filtration über Diatomeenerde wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Schicht noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man kristallisiert den Rückstand aus Äther/Petroläther. Smp. 105–106°; Ausbeute 9,8 g (85%).

4-(3-Dimethylamino-propyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen ($C_{18}H_{21}NS$, HCl) (1B) [Methode B]. Eine Lösung von 7,0 g 4-(3-Dimethylamino-propyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol (1A) in 35 ml Isopropanol wird mit 6,7 ml 7N isopropanolischer Salzsäurelösung versetzt. Die Temperatur steigt dabei auf 40–45°, und das Hydrochlorid des Wasserspaltungsproduktes beginnt zu kristallisieren. Nach 30 Min. Rühren kühlt man in Eis, filtriert die Substanz ab und kristallisiert aus Äthanol um. Smp. 228–231° (Gemisch der *cis/trans*-Isomeren; ca. 90% α -Form und 10% β -Form). Ausbeute 6,8 g (90%).

Isolierung von α -XIX. Das oben erhaltene Hydrochlorid wird in 15 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 2N Natriumhydroxydlösung in der Kälte in die freien Basen übergeführt, welche man mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6,1 g) wird bei 45° in der Lösung von 1,28 g Bernsteinsäure in 32 ml Wasser gelöst und die entstandene Lösung in Eis gekühlt. Man lässt einige Stunden stehen, filtriert den kristallinen Niederschlag ab, wäscht mit 10 ml Eiswasser und löst ihn wieder bei 45° in 15 ml Wasser. Nach einigen Stunden bei 0° wird das neutrale Succinat des α -XIX abfiltriert und bei 50° getrocknet. Smp. 135,5–136,5°; Ausbeute 4,9 g (70%).

Die aus dem Succinat in der Kälte freigesetzte Base schmilzt nach Kristallisation aus Petroläther bei 59–59,5°.

α -XIX-Hydrochlorid. (1B α): Smp. 233–234°.

4-(3-Methylamino-propyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen ($C_{17}H_{19}NS$, HCl) (3B) [Methode C]. Zu einer Lösung von 65 g Chlorameisensäure-äthylester in 150 ml abs. Benzol wird bei Zimmertemperatur innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 57 g 4-(3-Dimethylamino-propyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen (α -XIX) in 150 ml abs. Benzol gegeben. Man rührt noch während 1 Std. und lässt dann 24 Std. bei Zimmertemperatur

stehen. Man extrahiert die trübe Lösung mit 2N Salzsäure, darauf mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei einer Badtemperatur von weniger als 45° eingedampft. Man erhält als Rückstand 65 g (95%) analysenreines 4-(N-Methyl-N-äthoxycarbonylamino-propyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta-[1,2-b]thiophen (α -XX). $n_D^{20} = 1,5860$. Diese ziemlich instabile Verbindung muss unter Stickstoff und in der Kälte aufbewahrt werden.

α -XXI. Die Lösung von 10 g des erhaltenen Urethans (α -XX) und 8,3 g Kaliumhydroxid in 150 ml *n*-Butanol wird unter Rühren im Stickstoffstrom während 7 Std. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die nach Zugabe von 200 ml Toluol erhaltene Lösung mit Wasser neutral gewaschen. Man extrahiert danach die organische Phase dreimal mit 2N D-Weinsäure-Lösung. Aus dem sauren Extrakt setzt man durch Zugabe von konz. Natriumhydroxidlösung die Base frei, welche mit Methylenchlorid extrahiert wird. Man trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in Isopropanol gelöst und die Lösung mit einem geringen Überschuss von 7N isopropanolischer Salzsäurelösung versetzt. α -XXI-Hydrochlorid wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 235–236° (Zers.). [3Ba]. Ausbeute 5,6 g (62%).

β -XXI. Die Lösung von 55 g 4-(N-Methyl-N-äthoxycarbonylamino-propyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen (α -XX) und 190 g Kaliumhydroxid in 190 ml *n*-Butanol wird unter Rühren im Stickstoffstrom während 2 Std. auf 140–150° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die nach Zugabe von 200 ml Toluol erhaltene Lösung mit Wasser neutral gewaschen und die Base wie im vorhergehenden Beispiel isoliert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 37 g (87%) Isomerengemisch ($2/3$ α -Form, $1/3$ β -Form). [Smp. des Hydrochlorids nach Umkristallisation aus Isopropanol: 231–233,5° (Zers.)].

37,0 g dieser Base werden bei 20–30° in 675 ml Wasser, die 8,4 g Eisessig enthalten, gelöst. Man lässt unter gelegentlichem Umrühren während 48–72 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Das ausgefallene Acetat wird abfiltriert, zweimal mit je 65 ml Wasser und dann mit 100 ml Aceton gewaschen und im Vakuum bei 50° getrocknet. Man erhält so 13,0 g Acetat vom Smp. 146–150°, welches neben der β -Form noch ca. 20% α -Form enthält. Das Acetat wird bis zu konstantem Schmelzpunkt (2–3mal) aus je 100–120 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhält auf diese Weise 9,0 g reines β -XXI-Acetat. Smp. 153–154,5° (Zers.).

Das Hydrochlorid dieses Isomeren wurde durch Behandlung einer äthanolischen Suspension des Acetates mit äthanolischer Salzsäurelösung erhalten. Smp. 244–245,5° (Zers.) [3B β], nach Umkristallisation aus Methanol/Äthanol.

Aus den essigsäuren wässrigen Mutterlaugen wird nach Zugabe von Alkali die an α -Form stark angereicherte Base erhalten. Behandelt man diese Base aus neu mit einer konzentrierten Lösung von Kaliumhydroxid in *n*-Butanol in der Hitze, erhält man wieder das Isomerenverhältnis $2/3$ α -Form und $1/3$ β -Form, aus welchem wieder ein Teil der reinen β -Form abgetrennt werden kann.

β -Form des 4-(3-Dimethylamino-propyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophens ($C_{18}H_{21}NS, HCl$) (1B β) [Methode D]. 10 g reine β -Form des 4-(3-Methylamino-propyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophens (3B β) werden in 450 ml Äthanol, die 9 ml 40-proz. Formaldehydlösung enthalten, gelöst. Man gibt 15 ml 2N Natriumhydroxidlösung zu, rührt ein wenig und lässt dann 2 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Anschliessend versetzt man mit einer Lösung von 45 g Natriumborhydrid in 440 ml Methanol/Wasser 1:1, vermischt gut und lässt während 20 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wird dann mehrmals mit Äther extrahiert, die Ätherextrakte mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man filtriert und stellt das Filtrat mit gesättigter ätherischer Salzsäure sauer. Das Hydrochlorid wird durch Abdekantieren vom überstehenden Äther befreit, mehrmals mit Äther gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 8,5 g (75%) Hydrochlorid der reinen β -Form. Smp. 225–226° (Zers.).

6-Chlor-4-(1-methyl-4-piperidyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol ($C_{19}H_{28}ONClS$) (49A) [Methode E]. Die Suspension der GRIGNARD-Verbindung, hergestellt aus 1,86 g mit Jod aktiviertem Magnesium und 10,0 g 1-Methyl-4-chlorpiperidin in 50 ml abs. Tetrahydrofuran, wird bei Zimmertemperatur innerhalb von 30 Min. mit der Lösung von 8,15 g 6-Chlor-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XIc) in 30 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Man lässt noch während 2 Std. bei Zimmertemperatur rühren und giesst darauf das Reak-

tionsgemisch in 340 ml eiskalte 15-proz. Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Methylchlorid, wäscht die Extrakte mit Wasser und schüttelt sie darauf mit 2N Weinsäurelösung aus. Die sauren Auszüge werden unter Kühlung alkalisch gestellt und darauf mit Methylchlorid extrahiert. Man wäscht mit Wasser, trocknet über Calciumchlorid und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Chloroform umkristallisiert. Smp. 257–258°; Ausbeute 5,9 g (52%).

6-Chlor-4-(1-methyl-4-piperidyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen ($C_{19}H_{20}NClS, C_4H_8O_5$) (49 B) [Methode F]. Die Lösung von 5,0 g der vorhergehenden Verbindung (49 A) in 30 ml Eisessig wird bei 40° mit 9,5 ml konz. Salzsäure versetzt. Man erhitzt unter Rühren während 30 Min. zum Sieden und filtriert dann über Tierkohle. Man lässt das Filtrat langsam in ein Gemisch von 80 ml 40-proz. Natriumhydroxidlösung und 150 g Eis einlaufen und extrahiert mit Methylchlorid. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 4,6 g (97%) ölige Base, welche man in 10 ml abs. Äthanol löst. Man versetzt mit der heissen Lösung von 1,85 g DL-Äpfelsäure in 10 ml abs. Äthanol. Beim Abkühlen kristallisiert das Hydrogenmalat aus und wird aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 191,5–192,5° (Zers.); Ausbeute 4,5 g (65%).

4-[2-(1-Methyl-2-piperidyl)-äthyliden]-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen ($C_{21}H_{23}NS, C_7H_6O_5$) (17 B) [Methode G]. Die GRIGNARD-Lösung, hergestellt aus 2,2 g mit Jod aktiviertem Magnesium und 12,6 g 2-(1-Methyl-2-piperidyl)-äthylchlorid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran, wird bei Zimmertemperatur tropfenweise mit der Lösung von 8,2 g 4H-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI' a) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Man lässt noch 1 Std. bei 20° rühren und giesst darauf in 200 ml eiskalte 20-proz. Ammoniumchloridlösung. Nach Zugabe von 200 ml Methylchlorid filtriert man durch Diatomeenerde. Die organische Schicht wird abdekantiert und die wässrige Phase noch zweimal mit Methylchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (15,0 g) wird in 200 ml 18-proz. Salzsäure gelöst, die Lösung wiederholt mit Äther extrahiert und anschliessend in der Kälte mit konz. Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt. Man extrahiert mit Methylchlorid, wäscht die Extrakte mit Wasser und dampft nach Trocknen über Magnesiumsulfat ein. Die ölige Rohbase (12,0 g; 97%) wird in 100 ml Aceton gelöst und mit der Lösung von 5,7 g Salicylsäure in Aceton versetzt. Nach Filtration über Tierkohle wird die Lösung eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Isopropanol umkristallisiert. Smp. 167–168° (Zers.); Ausbeute 15,2 g (89%).

4-[2-(2-Piperidyl)-äthyliden]-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen ($C_{20}H_{21}NS, HCl$) (19 B) [Methode H]. Die Lösung von 3,6 g Chlorameisensäure-äthylester in 20 ml abs. Benzol wird innerhalb von 15 Min. mit der Lösung von 3,4 g Verbindung 17 B in 20 ml abs. Benzol versetzt und das Gemisch unter Rühren während 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung mit Wasser, mit 2N Salzsäure und wieder mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 3,2 g analysenreines 4-[2-(1-Äthoxycarbonyl-2-piperidyl)-äthyliden]-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen in Form eines gelblichen, instabilen Öles. $n_D^{25} = 1,6350$.

Diese Verbindung wird in 40 ml *n*-Butanol, enthaltend 3,6 g Kaliumhydroxid, gelöst und 8 Std.³⁾ unter Stickstoff auf 140–150° erhitzt. Die nach dem Erkalten durch Zugabe von 50 ml Toluol erhaltene Lösung wird mit Wasser neutral gewaschen. Darauf extrahiert man die basischen Bestandteile mit 2N *D*-Weinsäurelösung, stellt die sauren Auszüge unter Kühlung mit konz. Natriumhydroxidlösung alkalisch und schüttelt mit Methylchlorid aus. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2,4 g; 74%) wird in Isopropanol gelöst und mit 7N isopropanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt. Smp. 253,5–255,5° (Zers.) nach Umkristallisation aus Isopropanol. Ausbeute 1,9 g (52%).

4-(3-Dimethylamino-propyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen ($C_{18}H_{23}NS, HCl$) (1 C) [Methode J]. Die Lösung von 12,0 g 4-(3-Dimethylaminopropyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-hydrochlorid (1 B; Isomergemisch) in 240 ml Eisessig wird mit 64 ml 57-proz. Jodwasserstoffsäure und 12 g rotem Phosphor versetzt. Man erhitzt während

³⁾ Für andere, nach dieser Methode hergestellte Verbindungen betrug die Reaktionszeit 2 bis 8 Std. (140–150°).

10–15 Min. zum Sieden⁴⁾, filtriert heiss vom Phosphor ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in einem Gemisch von 200 ml Methylenchlorid und 200 ml 30-proz. Natriumhydroxidlösung gelöst. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Schicht zweimal mit Methylenchlorid und wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser, mit 5-proz. Natriumthiosulfatlösung und wieder mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird in Isopropanol gelöst, mit 7*N* isopropanolischer Salzsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert. Smp. 158,5–160° (Zers.); Ausbeute 6,0 g (50%).

3-Brom-4-(3-dimethylamino-propyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol ($C_{18}H_{21}ONBrS$) (24 A) [Methode K]. Die aus 14,9 g 3-Dimethylamino-propylchlorid und 2,72 g aktiviertem Magnesium in 40 ml abs. Tetrahydrofuran hergestellte GRIGNARD-Verbindung wird bei 20° unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 10,2 g 2,3-Dibrom-9,10-dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI l) in 35 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Nach einstündigem Rühren unter Rückfluss giesst man das Reaktionsgemisch in 100 ml 20-proz. Ammoniumchloridlösung. Man schüttelt die Lösung mehrmals mit Äther aus, extrahiert die vereinigten Extrakte mit 2*N* D-Weinsäure, setzt die Base mit Natronlauge wieder frei und nimmt sie in Äther auf. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen kristallisiert man den Rückstand aus Äthanol um. Smp. 135–137°; Ausbeute 4,3 g (41%).

2-Cyano-4-(3-dimethylamino-propyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol ($C_{19}H_{22}ON_2S$) (31 A) [Methode L]. Man versetzt eine Lösung von 10,3 g 2-Cyano-9,10-dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI p) in 80 ml abs. Tetrahydrofuran unter Rühren bei –15 bis –10° tropfenweise mit der aus 9,81 g 3-Dimethylamino-propylchlorid und 1,58 g aktiviertem Magnesium in 20 ml abs. Tetrahydrofuran hergestellten GRIGNARD-Verbindung. Nach 30 Min. Rühren bei –20° giesst man das Reaktionsgemisch in 80 ml 20-proz. Ammoniumchloridlösung und extrahiert das Gemisch mehrmals mit Äther. Die Base wird mit 2*N* D-Weinsäure aus den vereinigten Ätherextrakten ausgezogen, mit Natronlauge ausgefällt und in Äther aufgenommen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels kristallisiert man den Rückstand aus Aceton um. Smp. 134,5–135,5°; Ausbeute 10,5 g (75%).

2-Acetyl-4-(3-dimethylamino-propyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen ($C_{20}H_{23}ONS$) (32 B) [Methode M]. Zur Lösung von 42,6 g 4-(3-Dimethylamino-propyliden)-9,10-dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen (1 B, Isomerenmischung) in 150 ml Nitrobenzol lässt man bei 0° bis 10° 11,4 ml Acetylchlorid tropfen. Sodann versetzt man das Gemisch bei 0° innert 30 Min. portionenweise mit 43,8 g Aluminiumchlorid und rührt anschliessend 3 Std. bei 20° im Vakuum. Das Reaktionsgemisch wird mit 1,5 l Wasser verrührt und mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wird darauf mit Natronlauge auf pH 12 gestellt und mit Äther extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Kaliumcarbonat wird die Ätherlösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Smp. 131–134°; Ausbeute 13,3 g (27%). Nochmals aus Cyclohexan umkristallisiert, Smp. 135,5–136,5°.

4-(N,N-Dimethylcarbamoyl-methyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol ($C_{17}H_{19}O_2NS$) (52 A) [Methode N]. 100 ml flüssigen Ammoniak versetzt man mit ca. 0,03 g Ferrinitrat, anschliessend portionenweise mit 0,49 g Lithium und rührt das entstandene dunkelblaue Gemisch bei –35° während 30 Min. Die entstandene graue Lithiumamid-Suspension wird darauf mit 4,0 g Essigsäure-dimethylamid versetzt. Nach 30 Min. Rühren des Gemisches bei –35° lässt man eine Lösung von 5,0 g 9,10-Dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (XI a) in 15 ml abs. Äther zutropfen und rührt anschliessend noch 2 Std. Das Reaktionsgemisch versetzt man darauf portionenweise mit 4,2 g Ammoniumchlorid und 50 ml Äther. Nach Verdampfen des Ammoniaks verrührt man das Reaktionsgemisch mit 300 ml Eiswasser und 100 ml Methylenchlorid. Die organische Schicht wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert. Smp. 106–108°; Ausbeute 5,13 g (73%).

4-(2-Dimethylamino-äthyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol ($C_{17}H_{21}ONS$, $^{1/2}C_4H_8O_2$) (52 B) [Methode O]. Zu einer Suspension von 1,07 g Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml abs. Tetrahydrofuran lässt man unter Rühren bei 5–10° eine Lösung von 5,0 g Verbindung 52 A in 15 ml abs. Tetrahydrofuran tropfen. Man erhitzt das Gemisch anschliessend 1 Std. zum

⁴⁾ Für die Verbindung 22 C betrug die Reaktionszeit 2 $\frac{1}{2}$ Std.

Sieden, kühlt ab und lässt unter Kühlen 11,0 ml gesättigte Natriumsulfatlösung zutropfen. Der so entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit Tetrahydrofuran ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft, der Rückstand in 40 ml Äther aufgenommen und die Lösung mit 2N D-Weinsäure extrahiert. Der Weinsäureextrakt wird darauf mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und die ölige Base in Äther aufgenommen. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat und Verdampfen des Lösungsmittels wird die Base (4,4 g) in 6,5 ml Äthanol gelöst und mit einer warmen Lösung von 1,30 g Weinsäure in 10 ml Äthanol versetzt. Beim Erkalten kristallisiert das neutrale Tartrat aus. Smp. 182–182,5° (Zers.); Ausbeute 4,55 g (76%).

7-Chlor-4-[3-(1-methyl-pyrrolidinyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol ($C_{18}H_{20}ONClS$) (56 B) [Methode P]. Zu einer Lösung von 11,5 g 7-Chlor-4-[3-(1-methyl-2-oxopyrrolidinyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol (hergestellt nach Methode N aus Keton XIe und 1-Methyl-2-pyrrolidon) in 60 ml abs. Tetrahydrofuran lässt man bei 5° 80 ml 0,661M ätherische Lithiumaluminiumhydrid-Lösung tropfen. Man rührt das Reaktionsgemisch anschließend 30 Min. bei Raumtemperatur, kühlt dann auf 5° ab und lässt unter Kühlung 10 ml gesättigte Natriumsulfatlösung zutropfen. Der so entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft, der Rückstand in 120 ml Äther aufgenommen und die Lösung mit 2N Schwefelsäure extrahiert. Der Extrakt wird darauf mit 30-proz. Natronlauge auf pH 11 gestellt und die ausgefallene Base in Methylchlorid aufgenommen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels wird die Base aus Benzol umkristallisiert. Smp. 90–94°; Ausbeute 5,62 g (50%).

6-Chlor-4-[3-[4-(2-hydroxyäthyl)-piperazinyl-(1)]-propyliden]-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen ($C_{22}H_{28}O_2NClS, 2HCl$) (45 B) [Methode R]. 1,95 g Äthylenoxid, gelöst in 45 ml abs. Äthanol, und 7,5 g 6-Chlor-4-[3-(1-piperazinyl)-propyliden]-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen (44 B) werden im Autoklaven während 1 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Äthanol gelöst und mit äthanolischer Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Nach Stehenlassen in Eis kristallisiert das Dihydrochlorid, welches aus Äthanol umkristallisiert wird. Smp. 258° (Zers.); Ausbeute 6,7 g (67%).

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden verschiedene Synthesen für 4H-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-one und mehrere Reihen sich davon ableitender, in 4-Stellung mit basischen Seitenketten substituierter Derivate beschrieben. Die dabei auftretende *cis-trans*-Isomerie der Verbindungen XIII wird in zwei Fällen genauer untersucht.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG, Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 14. Mitteilung: *Helv.* 48, 1237 (1965).
- [2] Vgl. die Übersichtsarbeit K. STACH & W. PÖLDINGER, *Fortschr. der Arzneimittelforsch.* 9, 130 (1965).
- [3] Schweiz. Pat. 15119/63 (Schweiz. Prior. 10. 12. 63).
- [4] M. PROTIVA *et al.*, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* 29, 2161 (1964).
- [5] O. DANN & H. DISTLER, *Chem. Ber.* 84, 423 (1951).
- [6] A. J. HILL & R. A. BROOKS, *J. org. Chemistry* 23, 1289 (1958).
- [7] G. S. MISRA & J. S. SHUKLA, *J. ind. chem. Soc.* 28, 480 (1951).
- [8] HUANG-MINLON, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 2487 (1946).
- [9] L. HORNER *et al.*, *Chem. Ber.* 91, 61 (1958); 92, 2499 (1959); 95, 581 (1962); 96, 3133 (1963).
- [10] H. POMMER, *Angew. Chem.* 72, 811 (1960).
- [11] W. S. WADSWORTH JR. & N. D. EMMONS, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1733 (1961).
- [12] E. J. SENS & CH. V. WILSON, *J. org. Chemistry* 26, 5243 (1961).

- [13] L. D. BERGELSON *et al.*, Doklady Akad. Nauk SSSR 143, 111 (1962); Tetrahedron 19, 149 (1963).
 [14] H. TAKAHASHI, K. FUJIRAWA & M. OHTA, Bull. chem. Soc. Japan 35, 1498 (1962).
 [15] F. F. BLICKE & F. LEONARD, J. Amer. chem. Soc. 68, 1934 (1946).
 [16] Organic Syntheses, Coll. Vol. III, 737.
 [17] J. TIROUFLET, Bull. soc. sci. Bretagne, Spéc. No. 26, 7 (1951); W. R. VAUGHAN & S. L. BAIRD, J. Amer. chem. Soc. 68, 1314 (1946); S. BINIECKI *et al.*, Ann. pharm. Franç. 16, 21, 421 (1958); S. N. CHAKRAVARTI & W. H. PERKINS, J. chem. Soc. 1929, 199.

27. Reaktionen des Hexachlordibenzyls

von C. D. Weis

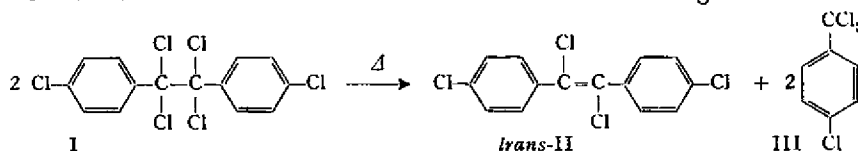
(7. X. 65)

Bei der technisch durchgeführten Chlorierung von 1, 1, 1-Trichlor-2, 2-bis-(4'-chlorphenyl)-äthan (DDT[®])¹ zu 1, 1, 1, 2-Tetrachlor-2, 2-bis-(4'-chlorphenyl)-äthan (Chlor-DDT) ist das Hexachlordibenzyl [1, 1, 2, 2-Tetrachlor-1, 2-bis-(4'-chlorphenyl)-äthan] (I) eines der Begleitprodukte. Seine Bildung kann auf die in den Reaktionsgefäßen vorhandenen Metallchloride zurückgeführt werden, welche die Umlagerung des chlorierten DDT's zu Hexachlordibenzyl unter den gegebenen Reaktionsbedingungen katalysieren.

Die durch Eisenchlorid katalysierte Umlagerung von geschmolzenem 1, 1, 1, 2-Tetrachlor-2, 2-bis-(4'-chlorphenyl)-äthan verläuft exotherm [1] und lässt sich bei grösseren Ansätzen schlecht kontrollieren. In geeigneten Lösungsmitteln jedoch gelingt die technische Herstellung des Hexachlordibenzyls in einer durch Metallsalze katalysierten Umlagerung von Chlor-DDT in quantitativer Ausbeute [2].

Pyrolyse. Es ist bekannt, dass bei der Destillation von I das *trans*-1, 2-Dichlor-1, 2-bis-(4'-chlorphenyl)-äthylen (II) (*trans*-Tetrachlorstilben) entsteht [3]. Diese Reaktion wurde genauer untersucht, da ihr Verlauf durch einfache thermische Chlorabspaltung nicht überzeugend erklärt schien.

I wird beim Erhitzen auf Temperaturen, die über dem Schmelzpunkt liegen, zu 1-Chlor-benzotrichlorid (III) und II pyrolysiert. Zur bequemen Trennung der Komponenten führt man die Reaktion bei vermindertem Druck und einer Temperatur aus, bei der die leichter flüchtige Zersetzungs-komponente abdestilliert werden kann, die Flüchtigkeit von I jedoch noch klein ist. Eine weitergehende Zersetzung und die Bildung von nicht destillierbarem Rückstand sind bei diesem Vorgehen gering. Der stöchiometrische Verlauf der Gesamtreaktion ist demnach der folgende:



Die Ausbeute beträgt hierbei 63,4% *trans*-II und 96,8% III.

¹) Der Firma J. R. GEIGY AG, geschützte Marke.