

hält sie sich als fünfbasige Säure mit Sprüngen bei pH 5 (drei Äquivalente) und pH 9,5 (zwei Äquivalente). Die Säure zeigt im ^{31}P -NMR. Spektrum zwei Signale bei $-53,2$ ppm (P_α) und $-27,2$ ppm (P_β) im Intensitätsverhältnis 1:2, und im ^1H -NMR. Spektrum Signale für $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}$ bei $2,47$ ppm (breit, 8H) und für OH bei $5,45$ ppm (Singulett, 5H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 43. Mitteilung: *L. Maier*, *Helv.* **53**, 2069 (1970).
 [2] *L. Maier*, *Helv.* **52**, 1337 (1969).
 [3] *L. Maier*, *Angew. Chem.* **80**, 401 (1968); *Helv.* **52**, 827 (1969).
 [4] *M. I. Kabachnik, T. A. Mastryukova & T. A. Melent'eva*, *Zhur. obshch. Khim.* **33**, 382 (1963).

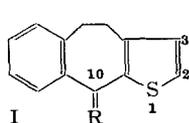
24. Beiträge zur Chemie des 4,5-Dihydro-10H-benzo [5,6]cyclohepta[1,2-b]thiophens

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 17. Mitteilung [1]
 Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel
 von **J.M. Bastian, A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi und A.P. Stoll**

(I. XII.70)

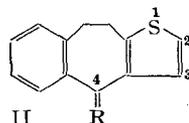
Summary. Several syntheses of 4,5-dihydro-10H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]thiophen-10-one (Ib) are described. The pharmacological properties of the compounds XIII, which derive from Ib through basic substitution on position 10, are briefly mentioned.

Eine kürzliche Veröffentlichung von *Rajšner, Metyšová & Protiva* [2] über Derivate des Benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]thiophens¹⁾ (Ia) veranlasst uns, unsere Arbeiten mit diesem Ringgerüst²⁾ ebenfalls zu publizieren. In der 15. Mitteilung dieser Reihe [4] haben wir bereits die Synthese von Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-Derivaten II beschrieben. Da einige dieser Verbindungen, die in 4-Stellung basisch substituierte Seitenketten tragen, z. B. IIa und IIb, interessante pharmakologische Eigenschaften [5] aufweisen, entschlossen wir uns, auch die entsprechenden isomeren Verbindungen, die sich von I ableiten, herzustellen.



a R = H₂

b R = O



a R = -CH₃

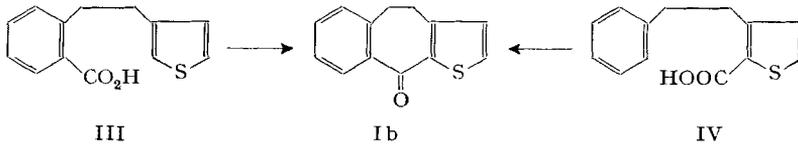
b R = =CH-CH₂CH₂N(CH₃)₂

c R = O

1) Name nach Chemical Abstracts und IUPAC-Regeln. In [2] wird dieses Ringsystem als Benzo[a]thieno[2,3-d]cyclohepten bezeichnet.

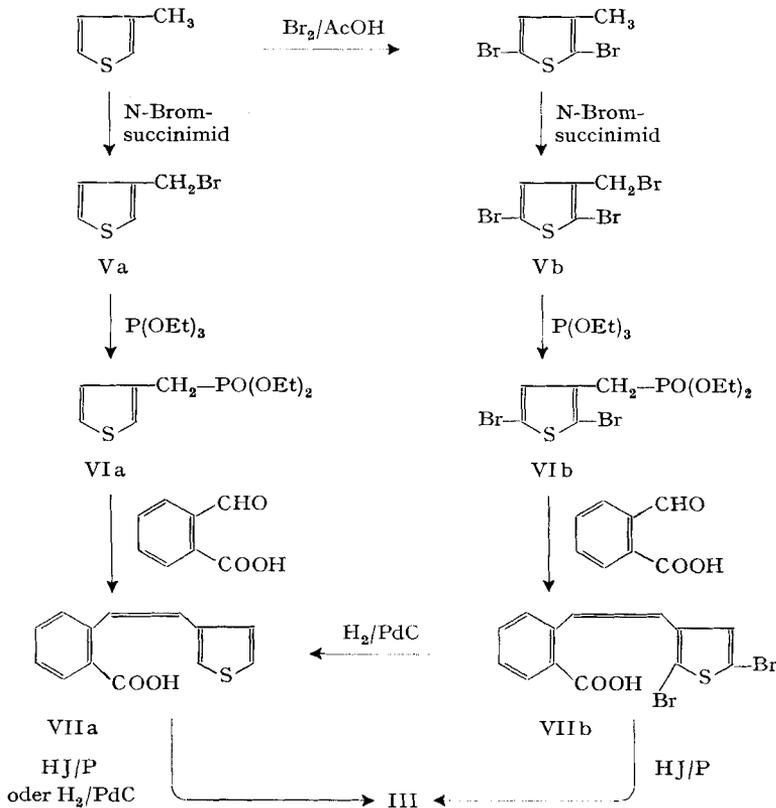
2) Die in dieser Arbeit beschriebenen neuen Verbindungen werden patentrechtlich geschützt, vgl. [3].

Zur Synthese des hierfür benötigten Ketons Ib boten sich zwei Wege an: Cyclisierung entweder der substituierten Benzoessäure III oder der substituierten Thiophen-carbonsäure IV. Beide Varianten liessen sich realisieren.



Ausgangsmaterial für III war 3-Methylthiophen (vgl. Schema unten). Seitenkettenbromierung mit N-Bromsuccinimid lieferte 3-Brommethylthiophen Va [6]. Dieses wurde mit Triäthylphosphit umgesetzt und das entstandene Phosphonat VIa in einer nach *Horner* modifizierten *Wittig*-Reaktion [7] mit Phtalaldehydsäure zur Reaktion gebracht. Die Reduktion von VIIa mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor oder mit Wasserstoff/Palladiumnorit in Dimethylformamid lieferte schliesslich III in einer Gesamtausbeute von weniger als 10%.

Die schwierige Stufe dieser Reaktionsfolge ist die Seitenkettenbromierung des 3-Methylthiophens. Man erhält ein Rohprodukt, das mit α -Bromierungsprodukten verunreinigt ist und aus dem Va nur unter grossen Verlusten rein erhalten werden kann.



Durch Anlagerung von 1-Methyl-2-pyrrolidon an Ib in Gegenwart von Natriumamid in flüssigem Ammoniak und anschließende Reduktion des rohen Lactamcarbinols mit Lithiumaluminiumhydrid konnte XIIc hergestellt werden. Es lag als Diastereomerenmisch vor und lieferte beim Erwärmen mit Salzsäure XIIIc als *cis-trans*-Isomerenmisch, das nicht weiter aufgetrennt wurde.

Die Benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]thiophene XIII besitzen ähnliche pharmakologische Eigenschaften wie die isomeren Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophene II. So ist XIIIa wie IIa ein starker Antagonist verschiedener biogener Amine (Histamin, Serotonin, Acetylcholin). In XIIIb sind die zentral dämpfenden Eigenschaften gegenüber IIb abgeschwächt, die aktivierenden Eigenschaften erhöht.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in Kapillaren im Ölbad (Apparat nach Dr. Tottoli) bestimmt. Die Smp. und Sdp. sind nicht korrigiert. Sämtliche neu beschriebenen Verbindungen sind durch richtige Microanalysen belegt.

1. *2,5-Dibrom-3-brommethyl-thiophen (Vb)*. Zu einer Lösung von 15,0 g 2,5-Dibrom-3-methylthiophen [8] und 0,2 g Dibenzoylperoxid in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff gibt man bei 75° portionenweise innerhalb von 5 Min. ein Gemisch von 10,5 g N-Bromsuccinimid und 0,2 Dibenzoylperoxid. Darauf wird das Gemisch 3 Std. unter Rückfluss erhitzt, das entstehende Succinimid abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

2. *2,5-Dibrom-3-thenyl-diäthylphosphonat (VIb)*. Zu 20,0 g rohem 2,5-Dibrom-3-brommethylthiophen, die rasch auf 140° erwärmt werden, gibt man innerhalb 10 Min. 12,9 g Triäthylphosphit. Das dabei entstehende Äthylbromid wird während der Zugabe abdestilliert. Darauf wird das Gemisch 3 Std. auf 130° erhitzt und dann fraktioniert destilliert: 10,4 g (59% d. Th.), Sdp. 131–135°/0,08 Torr, $n_D^{24} = 1,5469$.

3. *3-Thenyl-diäthylphosphonat (VIa)* wird wie VIb aus 3-Thenylbromid [6] hergestellt. Ausbeute 59% Sdp. 99–100°/0,1 Torr, $n_D^{24} = 1,4980$.

4. *2-[2-(2,5-Dibrom-3-thienyl)-vinyl]-benzoesäure (VIIb)*. Zu einer Suspension von 3,5 g Natriummethylat in 12 ml Dimethylformamid wird bei –10° innert 10 Min. eine Lösung von 11,4 g 2,5-Dibrom-3-thenyl-diäthylphosphonat (VIb) und 4,72 g Phtalaldehydsäure in 12 ml Dimethylformamid getropft. Nach 15 Min. Rühren bei 25° giesst man das Gemisch in 250 ml Eiswasser. Diese wässrige Emulsion wird mit Toluol gewaschen und dann langsam bei 10° auf pH 4 angesäuert. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert: 8,2 g (73%) VIIb vom Smp. 191–192°.

5. *2-[2-(3-Thienyl)-vinyl]-benzoesäure (VIIa)* wird wie VIIb aus VIa hergestellt. Smp. 166–168° (krist. aus Benzol). Ausbeute 44%.

6. *2-[2-(3-Thienyl)-äthyl]-benzoesäure (III)*. Zu einer Lösung von 3,0 g 2-[2-(2,5-Dibrom-3-thienyl)-vinyl]-benzoesäure in 40 ml Eisessig werden 4,0 g roter Phosphor und 20 ml 57-proz. Jodwasserstoffsäure gegeben. Das Gemisch wird 10 Min. auf 110° erwärmt, durch eine Glasfilternutsche filtriert und in 200 ml Eiswasser gegossen. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet und aus Tetrachlorkohlenstoff und Benzol umkristallisiert: 1,6 g (89%) vom Smp. 129–130°.

7. *4,5-Dihydro-10H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-10-on (Ib)*. – a) 40,0 g 2-[2-(3-Thienyl)-äthyl]-benzoesäure werden bei 115° während 30 Min. portionenweise in 400 g Polyphosphorsäure eingetragen. Man rührt noch 30 Min. bei 115° und giesst dann das warme Gemisch in 4000 ml Eiswasser. Die wässrige Suspension wird mit Äther extrahiert, und die ätherische Lösung mit 2N Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird der Äther abgedampft und das zurückgebliebene Öl fraktioniert destilliert, wobei Ib bei 172–176°/0,1 Torr übergeht: 26,9 g (73%) Ib. Nach Kristallisation aus Petroläther/Äther: Smp. 57–59°.

b) Aus 3-Phenäthylthiophen-2-carbonsäure (IV) erhält man nach gleicher Vorschrift Ib in einer Ausbeute von 65%.

8. *2-Methoxycarbonyl-3-thenyl-diäthylphosphonat* (X via IX). Zu einer siedenden Lösung von 23,8 g 3-Methyl-2-thiophencarbonsäure-methylester (VIII) [9] und 0,54 g Dibenzoylperoxid in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff gibt man portionenweise ein Gemisch von 28,6 g N-Bromsuccinimid und 0,54 g Dibenzoylperoxid. Nach dreistündigem Erhitzen zum Sieden wird abgekühlt, vom Succinimid abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der so erhaltene rohe 3-Brommethyl-2-thiophencarbonsäure-methyl-ester (IX) wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Zu 38,1 g rohem IX, die rasch auf 140° erwärmt werden, gibt man innerhalb 10 Min. 25,8 g Triäthylphosphit und destilliert das entstehende Äthylbromid laufend ab, wobei die Temperatur auf etwa 165° steigt. Darauf wird das Gemisch 3 Std. auf 140° erhitzt und dann fraktioniert destilliert, wobei 27,4 g (59%) X bei 134–138°/0,06 Torr übergehen, $n_D^{24} = 1,5144$.

9. *3-Styryl-2-thiophencarbonsäure-methylester* (XI). Zu einer Suspension von 10,75 g Natrium-methylat in 35 ml Dimethylformamid wird bei 0–15° innerhalb von 15 Min. eine Lösung von 27,1 g X und 10,25 g Benzaldehyd in 35 ml Dimethylformamid getropft. Nach 15 Min. Rühren bei 25° giesst man das Gemisch in 700 ml Eiswasser, extrahiert mit Toluol, wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet ihn über Natriumsulfat und dampft ein. Der feste Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert: 14,05 g (67%) XI vom Smp. 78–79°.

10. *3-Phenäthylthiophen-2-carbonsäure* (IV). 0,75 g Natrium werden in 5 ml Toluol geschmolzen, worauf man unter gutem Rühren 50 g Quecksilber so zugibt, dass das Toluol siedet. Dann erhitzt man das Gemisch unter Rühren auf 120–140° und kühlt, sobald alles Toluol abgedampft ist, auf 60° ab. Das homogene Amalgam übergiesst man mit einer Lösung von 2,1 g XI in 25 ml 95-proz. Äthanol und rührt die Mischung 1 Std. bei 25°, 3 Std. unter Rückfluss und schliesslich 48 Std. bei 25°. Darauf trennt man das Quecksilber ab und verdünnt die äthanolische Lösung mit 300 ml Eiswasser. Diese wässrige Lösung wird unter Rühren mit 2N Salzsäure langsam auf pH 1 gestellt. Nach einigen Stunden filtriert man die ausgefallene Säure ab und kristallisiert sie aus Äthanol um; 1,0 g (50%) IV vom Smp. 152–154°.

11. *4,5-Dihydro-10-(1-methyl-4-piperidyl)-10H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]thiophen-10-ol* (XIIa). Das Grignard-Reagens aus 2,2 g Mg und 11,87 g 1-Methyl-4-chlor-piperidin (vgl. Abschnitt 13, XIIb) in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 8,2 g Ib in 30 ml Tetrahydrofuran bei 20° versetzt. Das Gemisch wird 10 Min. unter Rückfluss gekocht und dann wie im Abschnitt 13 beschrieben aufgearbeitet. Man erhält nach Umkristallisieren aus Äthanol 6,78 g (57%) XIIa vom Smp. 184–185°.

12. *4,5-Dihydro-10-(1-methyl-4-piperidyliden)-10H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]thiophen* (XIIIa). Die Lösung von 10 g XIIa in 100 ml Eisessig und 40 ml konz. Salzsäure wird 30 Min. unter Rückfluss gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird im Wasser gelöst, die Lösung alkalisch gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Die nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers zurückbleibende Base wird aus Äthanol umkristallisiert: 5,7 g (54%) XIIIa vom Smp. 118–119°.

XIIIa Hydrochlorid: Smp. 283–285° (Zers.) nach Kristallisation aus Äthanol/Äther.

13. *4,5-Dihydro-10-(3-dimethylaminopropyl)-10H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]thiophen-10-ol* XIIb. 2,2 g mit Jod aktiviertes Magnesium werden mit 10 ml Tetrahydrofuran überschichtet und mit einigen Tropfen Äthylbromid versetzt. Nach Einsetzen der Reaktion lässt man eine Lösung von 10,8 g 3-Dimethylaminopropylchlorid in 20 ml Tetrahydrofuran so zutropfen, dass das Lösungsmittel siedet, und kocht das Gemisch anschliessend noch 2 Std. Dann lässt man bei 20° eine Lösung von 8,2 g Ib in 30 ml Tetrahydrofuran zutropfen und kocht das Gemisch noch weitere 10 Min. Das erkaltete Gemisch wird auf 200 ml 20-proz. Ammoniumchloridlösung gegossen, die wässrige Suspension mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand liefert aus Aceton umkristallisiert 10,2 g (88%) XIIb vom Smp. 112–113°.

14. *4,5-Dihydro-10-(3-dimethylaminopropyliden)-10H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]thiophen* (XIIIb). 9,1 g XIIb werden in einem Gemisch von 90 ml Eisessig und 35 ml konz. Salzsäure 30 Min. unter Rückfluss gekocht; darauf wird bei 15 Torr abgedampft. Der harzige Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle behandelt, filtriert und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Die wässrige Suspension wird mit Äther durchgeschüttelt, die erhaltene Emulsion durch hochgereinigte Diatomeerde filtriert und die ätherische Schicht abgetrennt. Nach Trocknen über Pottasche und Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Hochva-

kuum destilliert, wobei 5,72 g (67%) XIIIb (*cis-trans*-Isomerengemisch) bei 0,04 Torr bei einer Badtemperatur von 170°–190° übergehen.

Hydrogenmaleinat von XIIIb: Zu einer Lösung von 10,0 g destillierter Base in 20 ml Äthanol wird eine warme Lösung von 4,03 g Maleinsäure in 8 ml Äthanol gegeben. Das beim Erkalten auskristallisierende Salz wird abfiltriert und aus Äthanol/Petroläther und darauf aus Isopropanol/Äther umkristallisiert. Das Hydrogenmaleinat des reinen α -Isomeren schmilzt bei 111–112°.

15. *4,5-Dihydro-10-(1-methyl-3-pyrrolidinyl)-10H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10-ol (XIIc)*. 200 ml flüssiges Ammoniak versetzt man mit etwa 0,03 g Ferrinitrat, anschliessend portionenweise mit 3,24 g Natrium und rührt das entstandene dunkelblaue Gemisch bei –35°. Sobald die blaue Farbe verschwunden ist (nach etwa 30 Min.), gibt man 8,32 g 1-Methyl-2-pyrrolidon zu und rührt 1 Std. bei –35°. Dann lässt man eine Lösung von 10,0 g Ib in 40 ml Äther zutropfen, rührt 2 Std. immer bei –35°, versetzt darauf das Gemisch portionenweise mit 8,4 g Ammoniumchlorid und 100 ml Äther und lässt dann das Ammoniak verdampfen. Wenn die Temperatur auf 10° angestiegen ist, verrührt man mit 300 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid, trennt die organische Schicht ab, trocknet sie über Natriumsulfat und dampft sie ein. Der Rückstand (rohes 4,5-Dihydro-10-(1-methyl-2-oxo-3-pyrrolidinyl)-10H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10-ol) wird in 60 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man tropft diese Lösung zu einer Suspension von 6,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 60 ml Tetrahydrofuran bei 5–10°, rührt das Gemisch 30 Min. bei 20° und 30 Min. bei Rückflusstemperatur, kühlt ab und lässt unter Kühlung 10 ml gesättigte Natriumsulfatlösung zutropfen. Der dabei entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit Tetrahydrofuran ausgekocht. Die vereinigten Tetrahydrofuran-Filtrate werden eingedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und diese Lösung mit 2*N* Weinsäure extrahiert. Der Weinsäureextrakt wird mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt, die ausgefallene Base in Methylenchlorid aufgenommen, die Methylenchloridlösung über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (rohes XIIc) wird aus Benzol zur Kristallisation gebracht: 8,3 g (59%) XIIc (Diastereomeregemisch) vom Smp. 120–125°.

16. *4,5-Dihydro-10-(1-methyl-3-pyrrolidinyliden)-10H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]thiophen (XIIIc)*. 5,5 g XIIc werden in einem Gemisch von 65 ml Eisessig und 20 ml konz. Salzsäure während 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen bei 15 Torr wird der Rückstand mit Tierkohle aus Äthanol, dann aus Trichloräthylen und schliesslich aus Aceton umkristallisiert: 3,4 g (60%) XIIIc-Hydrochlorid vom Smp. 250–252°. Nach NMR. Isomerengemisch im Verhältnis $\alpha:\beta^A) = 3:2$.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 16. Mitteilung: *E. Jucker & R. Süess*, *Helv. 49*, 1135 (1966).
- [2] *M. Rajšner, J. Metyšová & M. Protiva*, *Coll. czechoslov. chem. Commun. 34*, 468 (1969).
- [3] Schweiz. Pat. 459259 (Schweiz. Prior. 8.12.65); Franz. Pat. 1503315 [*Chem. Abstr. 70* 47285 g (1969)]; Schweiz. Pat. 459260 (Schweiz. Prior. 13.12.65); Franz. Pat. 1503316 [*Chem. Abstr. 70* 11564h (1969)].
- [4] *J. M. Bastian, A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi & A. P. Stoll*, *Helv. 49*, 214 (1966).
- [5] *F. Sicuteri, G. Franchi & P. L. Del Bianco*, *Int. Arch. Allergy 31*, 78 (1967); *F. Sicuteri, P. L. Del Bianco & B. Anselmi*, *La Settimana Medica 54*, 395 (1966); *E. Vencovský, V. Šedivec, E. Peterová & P. Baudis*, *Arzneimittel-Forsch. 19*, 491 (1969).
- [6] *K. Dittmer, R. P. Martin, W. Herz & S. J. Cristol*, *J. Amer. chem. Soc. 71*, 1201 (1949).
- [7] *L. Hovner et al.*, *Chem. Ber. 91*, 61 (1958); *92*, 2499 (1959); *95*, 581 (1962); *96*, 3133 (1963).
- [8] *W. Steinkopf*, *Liebigs Ann. Chem. 515*, 273 (1935).
- [9] *W. Steinkopf & W. Hanske*, *Liebigs Ann. Chem. 532*, 236 (1937).
- [10] *S. Gronowitz*, *Advances Heterocycl. Chemistry 1*, 13 (1963).