

25. Über Ketoxime der 9,10-Dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophene und ihre Umlagerungen zu 4,5,10,11-Tetrahydro-benzothienoazocinen

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 18. Mitteilung [1]

von **J. M. Bastian, A. Ebnöther** und **E. Jucker**

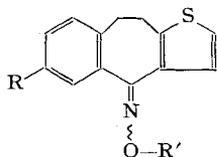
Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, *SANDOZ AG*, Basel

(I. XII. 70)

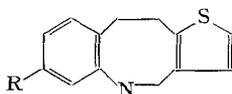
Résumé. Les oximes des dihydro-9,10-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophénones-4 et leurs dérivés ont été synthétisés et transposés selon *Beckmann* en benzo[*b*]thiéno[2,3-*f*]azocines et benzo[*c*]thiéno-[2,3-*g*]azocines. Des dérivés basiques de ces nouveaux composés tricycliques ont été synthétisés.

Im Rahmen unserer Arbeiten über tricyclische Thiophenisostere des Dibenzosuberons und des Dibenzazocins haben wir uns auch mit der Synthese von Derivaten des 4,5,10,11-Tetrahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*f*]azocins (II) und des 4,5,10,11-Tetrahydro-benzo[*c*]thieno[2,3-*g*]azocins (III) beschäftigt.

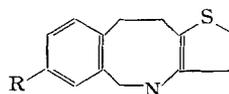
In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Synthese der Oxime und basisch substituierten Oximderivate I sowie verschiedene Umlagerungsreaktionen, die zu Azocinen führen.



I a) R = H
 b) R = Cl
 R' = H, Alkyl, subst. Amino-alkyl oder Acyl



II a) R = H
 b) R = Cl



III a) R = H
 b) R = Cl

Die Oxime I (R' = H) liessen sich aus den in unserer 15. Mitteilung [2] beschriebenen 9,10-Dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-onen durch Reaktion mit Hydroxylamin in Pyridinlösung in hoher Ausbeute gewinnen. Wie die NMR.-Spektren zeigten, entstanden äquimolare Mengen der *syn*- und *anti*-Isomeren.

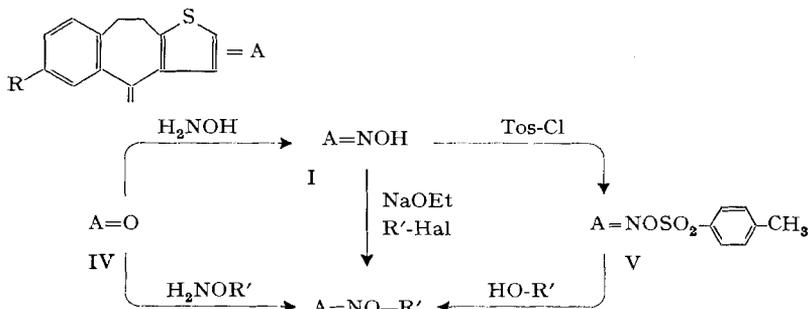
Oximester (Tab. 1) konnten durch vorsichtige Acylierung der Oxime I (R' = H) mit Säurechloriden in Äther oder mit Säureanhydriden erhalten werden. Diese Verbindungen sind jedoch sehr unbeständig. Unter alkalischen oder sauren Reaktionsbedingungen trat meistens eine teilweise Umlagerung zu den Azocinen II und III ein.

Beständiger sind die Oximäther (Tab. 1). Wir erhielten sie entweder aus den Oximen I (R' = H) mit Dialkylaminoalkylhalogeniden in äthanolischer Natriumäthylatlösung oder aus den Ketonen IV durch Kondensation mit ω -Dialkylaminoalkyloxylamin oder, neben Umlagerungsprodukten, durch vorsichtiges Behandeln des Tosylats V mit dem entsprechenden Aminoalkyl-alkohol.

Tabelle 1. Oximderivate I

	R'	R	Salz	Smp. °C/*)
	H	H		184–185/a
	H	Cl		190–191/a
	CH ₂ CH ₃	H		106–108/d
	COCH ₃	H		111–112/d
	COCH ₂ Cl	H		118–120/a, b
	CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H-oxalat	179–180/f
	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	H	HBr	153–155/d
	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	HCl	184–185/d
	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	Cl	HCl	229–232/d
	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	HBr	183–185/d
	CH ₂ CH ₂ N	H	HBr	164–165/e
	COCH ₂ CH ₂ Cl	H		98–100/b
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	HCl	192–194/e
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	HBr	148–150/d
	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	HBr	168–170/c
	SO ₂ -C ₆ H ₄ - <i>p</i> -CH ₃	H		99–100/a, b

*) Aus a, Benzol; b, Hexan; c, Aceton; d, Äthanol; e, Isopropanol; f, Methanol.



Bei diesen Reaktionen fielen die Oximäther als *syn-anti*-Isomerengemische an, die weder durch Chromatographie noch durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnten.

Die sehr leicht erfolgende Umlagerung der Oximester zu den Azocinen VI und VII veranlasste uns, die *Beckmann*'sche Umlagerung der Oxime I ($R' = H$) näher zu studieren.

Man könnte erwarten, dass aus einem äquimolaren Gemisch der *syn*- und *anti*-Isomeren die Reaktionsprodukte der Phenyl- und der Thienyl-Wanderung in ungefähr gleichen Mengen entstehen würden. Das ist aber nur zum Teil der Fall. Durch Variationen der Reaktionsbedingungen liess sich das Verhältnis VI:VII sehr stark beeinflussen (Tab. 2).

In Gegenwart von Phosphorpentachlorid in inerten Lösungsmitteln und bei verschiedenen Temperaturen führte die Reaktion immer zu einem Gemisch aus praktisch gleichen Teilen von VI und VII. Da VII unbeständiger und besser löslich als VI ist, beträgt sein Anteil nach der Isolierung nur noch 40%.

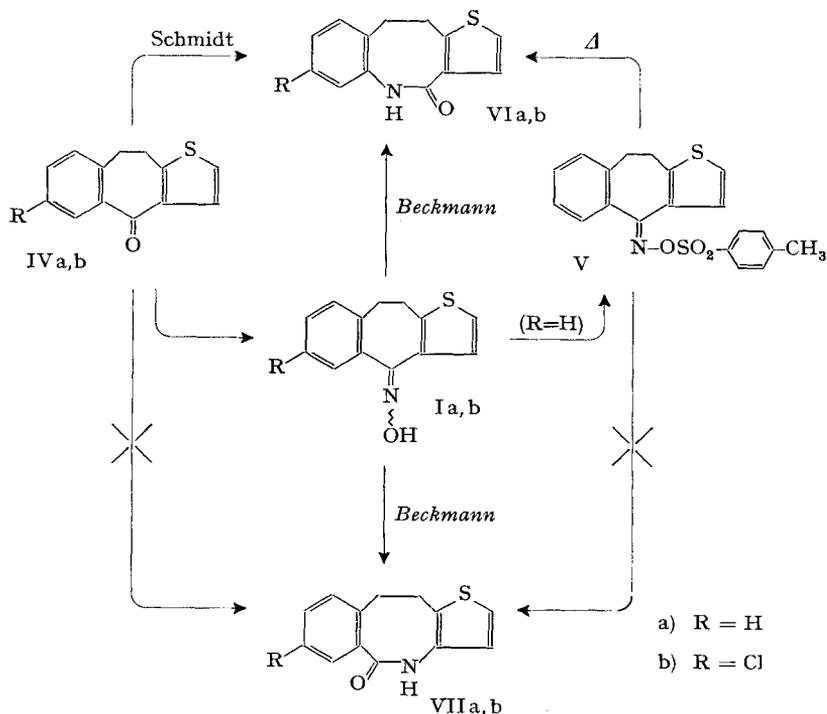
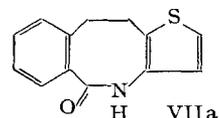
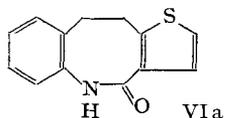


Tabelle 2. Umlagerungen zu VIa und VIIa



Ausgangs- produkt	Reagenz	Lösungs- mittel	Temp. °C	isol. Ausb. (Gemisch) %	% VIa	% VIIa
Ia (R' = H)	PPA *)		90	93	100	–
	PPA		130	65	100	–
	PPA	Xylol	130	92	100	–
	H ₂ SO ₄		125	59	90	10
	PCl ₅	POCl ₃	70	35	75	25
	PCl ₅	Äther	Rfl.	71	60	40
	PCl ₅	Benzol	Rfl.	85	60	40
IVa	NaN ₃ } H ₂ SO ₄ }	CH ₂ Cl ₂	0–20	25–65	100	–
V		Aceton	Rfl.	65	95	–

*) PPA = Polyphosphorsäure

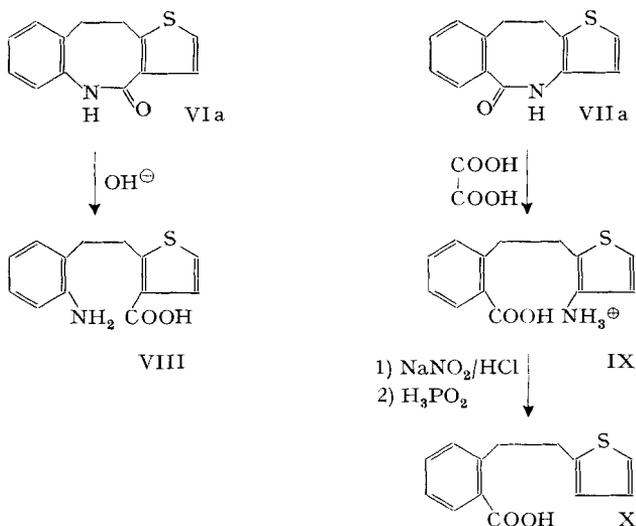
Phosphoroxchlorid als Lösungsmittel verschob das Reaktionsproduktverhältnis zugunsten der Verbindung VI, was auf eine der Beckmann'schen Umlagerung vorgelegte Teilisomerisierung des Oxims zurückzuführen ist.

Eine viel ausgeprägtere Isomerisierung fand statt, wenn als Umlagerungsmittel starke Säuren verwendet wurden. Zum Beispiel wurde in Polyphosphorsäure (PPA) bei verschiedenen Temperaturen und in Abwesenheit oder in Gegenwart von Lösungsmitteln ausschliesslich das Azocin VI in guter Ausbeute gebildet. Auch nach thermischer Umlagerung des Tosylats V konnte nur das Azocin VI isoliert werden.

Die Ringverweiterung der Ketone IV nach *Schmidt*, die in heterogener Lösung (Schwefelsäure/Methylenchlorid) durchgeführt wurde, lieferte ebenfalls nur das Azocin VI in allerdings mässiger Ausbeute.

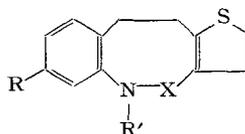
Einige Versuche mit den chlorhaltigen Verbindungen (Ib, IVb) zeigten, dass der Substituent keinen Einfluss auf den Verlauf der Umlagerung hat.

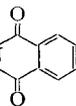
Die Struktur der beiden Azocine VI und VII wurde durch chemische Abbaureaktionen bewiesen. Während VI mit Natronlauge zur neuen Aminosäure VIII verseift wurde, zersetzte sich VII unter den gleichen Bedingungen vollständig, wahrscheinlich wegen der bekannten Instabilität der Aminothiophene. Mit Oxalsäure wurde jedoch VII zur Säure IX hydrolysiert, die weiter durch Diazotierung und Reduktion des Diazoniumsalzes mit unterphosphoriger Säure zur bekannten 2-[2-(2-Thienyl)-äthyl]-benzoesäure [2] abgebaut wurde.

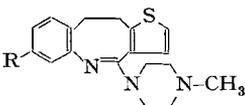


Aus den 4,5,10,11-Tetrahydro-4-oxo-benzo[*b*]thieno[2,3-*f*]azocinen (VIa bzw. b) wurden Derivate mit einer basischen Seitenkette in Stellung 5 (Tab. 3) nach bekannten Methoden hergestellt. So liess sich das aus VI und Natriumamid erhaltene Natrium-Derivat mit Aminoalkylhalogeniden zu XI alkylieren. Durch Reduktion des Lactamrings mit Lithiumaluminiumhydrid wurde aus VI die schwach basische Verbindung XII erhalten, die leicht mit *o*-halogenierten Säurechloriden die Amide XIII bildete. Durch anschliessende Aminierung entstanden daraus die basischen Derivate XIV.

Die Verbindungen XV, mit zwei basischen Zentren, wurden entweder aus XI oder aus XIV durch Reduktion des Lactamrings bzw. der Amid-Funktion mit Lithium-

Tabelle 3. *Benzo*[*b*]thieno[2,3-*f*]azocine


Typ	R	R'	X	Salz	Smp. °C/*)
VIa	H	H	C=O		235 /a
b	Cl	H	C=O		217-218 /a
XII	H	H	CH ₂		109-110 /d
XIa	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	C=O	HCl	235-236 /d
a	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	C=O	H-maleinat	124-126 /d
b	Cl	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	C=O	H-maleinat	120-122 /e
a	H		C=O		160-162 /c
a	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	C=O	HCl	192-194 /e
a	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	C=O	H-maleinat	165-166 /d, e
a	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	C=O	HCl	180-181 /e, b
a	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	C=O	HCl	200-203 /d
XIII	H	COCH ₂ Cl	CH ₂		93- 94 /b
	H	COCH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂		80- 81 /b
XIV	H	COCH ₂ NHCH ₃	CH ₂		122-125 /b
	H		CH ₂	di-HCl	238-240 (Zers.) /e
	H	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂	HCl	206-209 (Zers.) /f
	H	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂	HCl	167-169 /d, b
	H	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂	HCl	175-177 /d, b
XV	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂	maleinat	153-155 /c
	H		CH ₂	tri-HCl	232-233 (Zers.) /d
	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂	di-HCl	197-200 /d, b
	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂	di-HCl	212-214 /c

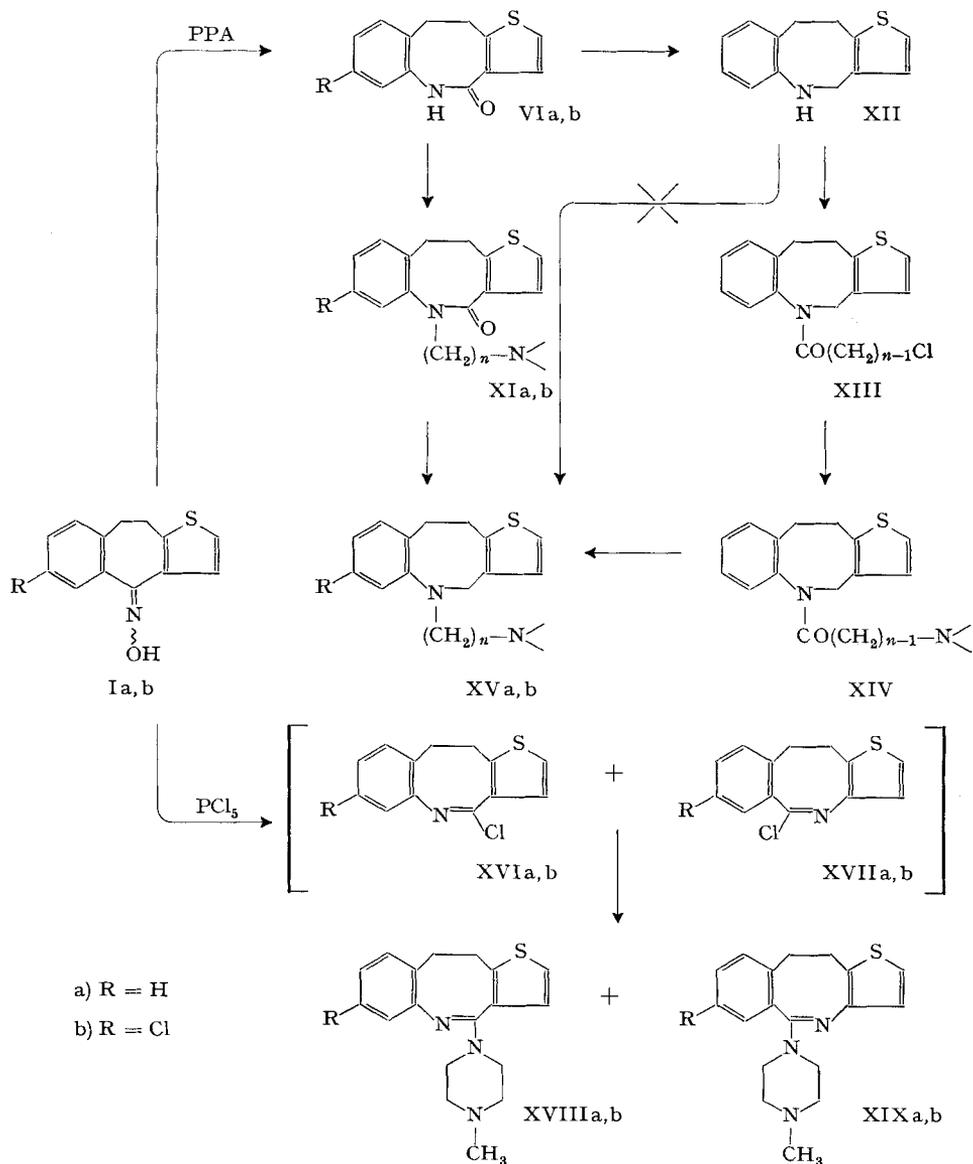
XVIII		a R = H	128-129 /g
		b R = Cl	145-146 /c

*) Aus a, Eisessig; b, Äther; c, Aceton; d, Äthanol; e, Isopropanol; f, Methanol; g, Hexan.

aluminiumhydrid hergestellt. Eine direkte Alkylierung des Azocins XII mit Dialkylaminoalkylhalogeniden gelang nicht.

Die Amidine XVIII (s. Tab. 3) und XIX (s. Tab. 4) wurden in guter Ausbeute aus dem Oxim I (R' = H) hergestellt. Dieses wurde dafür zuerst mit Phosphorpentachlorid in Benzol behandelt und die rohe Lösung, die wahrscheinlich die cyclischen Imidchloride XVI und XVII enthält, mit N-Methylpiperazin umgesetzt.

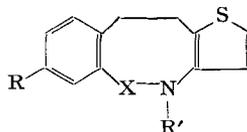
Die meisten hier beschriebenen Verbindungen wurden auf Wirkungen auf das zentrale Nervensystem pharmakologisch untersucht. Der Dimethylaminopropyl-oximäther Ia (R' = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂) sowie einige Derivate der Typen XI und XV zeigen eine ausgeprägte Wirkung im Tetrabenazin-Antagonismus-Test. Die neurolepti-



schen und blutdrucksenkenden Eigenschaften sind, soweit untersucht, gering. Die Verbindungen XVIII und XIX zeigen keine antidepressive oder neuroleptische Wirkung, besitzen jedoch mässige anticholinergische Eigenschaften.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in Kapillaren im Ölbad (Apparat nach Dr. *Tottoli*) bestimmt. Die Smp. und Sdp. sind nicht korrigiert. Sämtliche in den Tabellen 1-4 aufgeführten oder im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen sind durch richtige Mikroanalysen belegt.

Tabelle 4. *Benzo*[c]*thieno*[2,3-*g*]azocine


Typ	R	R'	X	Salz	Smp. °C/*)
VIIa	H	H	C=O		217–219/a
b	Cl	H	C=O		199–200/a

XIX		a R = H	di-HCl	202–204 (Zers.)/b, c
		b R = Cl	di-HCl	227–229 (Zers.)/b, c

*) Aus a, Äthanol; b, Isopropanol; c, Äther.

1. Oxime und Oximderivate

9,10-Dihydro-4-hydroxyimino-4H-benzo[4,5]*cyclohepta*[1,2-*b*]*thiophen* (*Ia*, $R' = H$). Die Lösung von 90,0 g *9,10-Dihydro-4H-benzo*[4,5]*cyclohepta*[1,2-*b*]*thiophen-4-on* (*IVa*) [2] und 90,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 1,2 l getrocknetem Pyridin wird 24 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen löst man den Rückstand in 1 l Äther und 1 l Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert den wässrigen Teil mit Äther weiter. Man wäscht die Extrakte mit 2 *N* Salzsäure, mit 5-proz. Natriumcarbonatlösung und mit Wasser, trocknet sie über Magnesiumsulfat und engt die Lösung auf ca. 200 ml ein. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert und aus Benzol umkristallisiert. Smp. 184–185° (*syn-anti*-Isomergemisch 1:1). Ausbeute: 85% d. Th.

6-Chlor-9,10-dihydro-4-hydroxyimino-4H-benzo[4,5]*cyclohepta*[1,2-*b*]*thiophen* (*Ib*, $R' = H$) wurde nach gleicher Methode hergestellt; Smp. 190–191°. Ausbeute: 87%.

4-Acetoxyimino-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]*cyclohepta*[1,2-*b*]*thiophen* (*Ia*, $R' = COCH_3$). – a) Zur Lösung von 5,5 g Oxim *Ia* ($R' = H$) in 50 ml abs. Äther lässt man eine Lösung von 2,25 g Acetylchlorid in 10 ml abs. Äther bei Raumtemperatur tropfen, rührt 15 Min. bei 20° und 15 Min. bei Siedetemperatur, dampft zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Smp. 111–112°. Ausbeute: 75%.

b) 4,0 g Oxim *Ia* ($R' = H$) und 10 ml Essigsäureanhydrid werden 1 Std. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird nach dem Abkühlen auf 70 ml Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, der Extrakt gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 111–112°. Ausbeute: 77%.

Die Oximester *Ia* ($R' = COCH_2Cl$ und $COCH_2CH_2Cl$) wurden nach Verfahren a) erhalten. Ausbeuten: 90% bzw. 84%.

9,10-Dihydro-4-tosyloxyimino-4H-benzo[4,5]*cyclohepta*[1,2-*b*]*thiophen* (*V*). Eine Lösung von 11,5 g Oxim *Ia* ($R' = H$) in 200 ml abs. Pyridin wird bei 0° langsam mit einer Lösung von 38,0 g *p*-Toluolsulfochlorid in 100 ml abs. Pyridin versetzt, 2 Std. bei 0° weitergerührt und 15 Std. im Kühlschrank stengelassen. Die Lösung wird dann unter starkem Rühren in 1 l Eiswasser getropft, das ausgefallene Tosylat abfiltriert, bei 40° getrocknet und aus Benzol/Hexan umkristallisiert. Smp. 99–100°. Ausbeute: 97%. Diese Verbindung ist unbeständig und wärme- und wasserempfindlich.

4-Äthoxyimino-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]*cyclohepta*[1,2-*b*]*thiophen* (*Ia*, $R' = CH_2CH_3$). 10 g Tosylat *V* werden in 100 ml siedendem Äthanol gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert der Äthyläther aus. Er wird aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 106–108°. Ausbeute: 60%.

9,10-Dihydro-4-(2-dimethylaminoäthoxyimino)-4H-benzo[4,5]*cyclohepta*[1,2-*b*]*thiophen* (*Ia*, $R' = CH_2CH_2N(CH_3)_2$). – a) Aus dem Oxim *Ia* ($R' = H$): In eine siedende Lösung von 2,0 g Natrium in 110 ml abs. Äthanol werden innerhalb von 30 Min. 9,2 g Oxim *Ia* ($R' = H$) portionenweise eingetragen. Die klare Lösung wird nach 5 Min. Kochen tropfenweise mit einer Lösung von 7,0 g

2-Dimethylaminoäthylchlorid-hydrochlorid in 60 ml abs. Äthanol bei Siedetemperatur versetzt und noch 3 Std. unter Kochen gerührt. Nach dem Abkühlen filtriert man das ausgefallene Natriumchlorid ab, dampft das Filtrat ein, löst den Rückstand in 15 ml Aceton und stellt mit isopropanolischer Salzsäure auf pH 3. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 184–185° (Zers.) (*syn-anti*-Isomerengemisch 1:1). Ausbeute: 80%.

b) *Aus dem Tosylat V*: Ein Gemisch aus 5,0 g 9,10-Dihydro-4-tosyloxyimino-4*H*-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-*b*]thiophen und 10 ml wasserfreiem 2-Dimethylaminoäthanol wird ca. 10 Std. bei 35° gerührt und bei dieser Temperatur abgedampft. Den Rückstand nimmt man in 70 ml 5-proz. Natriumcarbonatlösung und 70 ml Methylenchlorid auf, trennt die organische Phase ab und extrahiert den wässrigen Teil mit Methylenchlorid weiter. Nach dem Waschen, Trocknen und Eindampfen löst man den Rückstand in 50 ml Aceton und stellt die erhaltene Lösung mit isopropanolischer Salzsäure auf pH 3. Das ausgefallene Hydrochlorid wird filtriert und aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 184–185°. Ausbeute: 20%.

c) *Aus dem Keton IVa*: Nach dem für die Herstellung des Oxims Ia ($R' = H$) verwendeten Verfahren erhält man den Oximäther Ia ($R' = CH_2CH_2N(CH_3)_2$) aus 7,0 g 9,10-Dihydro-4*H*-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-on und 3,2 g 2-Dimethylaminoäthoxyamin in 140 ml Pyridin. Ausbeute: 50%.

Die anderen in der Tab. 1 aufgeführten basischen Oximäther wurden nach Methode a) synthetisiert.

2. Benzo[*b*]thieno[2,3-*f*]azocine und Benzo[*c*]thieno[2,3-*g*]azocine

4,5,10,11-Tetrahydro-4-oxo-benzo[*b*]thieno[2,3-*f*]azocin (VIa) und 4,5,10,11-Tetrahydro-5-oxo-benzo[*c*]thieno[2,3-*g*]azocin (VIIa). – a) Beckmann'sche Umlagerungen. – Mit PCl_5 in Äther: In die Lösung von 24,8 g Oxim Ia ($R' = H$) in 450 ml abs. Äther trägt man bei 15–20° portionenweise 41 g Phosphorpentachlorid ein. Das Gemisch wird unter Rühren 5 Std. gekocht, dann setzt man unter starkem Kühlen Wasser zu und trennt die ätherische Phase ab, die man mit Wasser neutral wäscht. Nach dem Trocknen dampft man das Lösungsmittel ab und kristallisiert den festen Rückstand aus 50 ml Eisessig un. Das auskristallisierte 4,5,10,11-Tetrahydro-4-oxo-benzo[*b*]thieno[2,3-*f*]azocin (VIa) (10,5 g; 42,5%) ist isomerenfrei und schmilzt bei 235°.

Die Mutterlauge wird abgedampft und der Rückstand in 200 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und mit 50 g Aluminiumoxid 15 Min. geschüttelt. Nach dem Filtrieren wird eingedampft und der kristalline Rückstand 2mal aus Äthanol umkristallisiert: 7,1 g (28,5%) 4,5,10,11-Tetrahydro-5-oxo-benzo[*c*]thieno[2,3-*g*]azocin (VIIa) vom Smp. 217–219°.

Die Umlagerungen mit PCl_5 in Benzol und in $POCl_3$ und ebenso die Umlagerungen des Chlor-Homologen Ib ($R' = H$) sowie die Trennung der Reaktionsprodukte VIb und VIIb wurden auf ähnliche Weise durchgeführt.

Mit Schwefelsäure: 20 g Oxim Ia ($R' = H$) werden unter Kühlen in 100 ml konz. Schwefelsäure portionenweise eingetragen. Nach dem Lösen wird die Temperatur innerhalb von 45 Min. auf 125° erhöht, die Lösung noch 2 Std. bei dieser Temperatur gerührt, abgekühlt und auf 500 ml Eiswasser gegossen. Das ausgefallene schmierige Produkt wird mit Methylenchlorid ausgezogen und wie oben gereinigt und aufgetrennt. Man isoliert 10,6 g (53%) VIa vom Smp. 234–235° (aus Eisessig) und 1,2 g (6%) VIIa vom Smp. 217–219° (aus Äthanol).

Mit Polyphosphorsäure: Bei 50° trägt man portionenweise 36,0 g Oxim Ia ($R' = H$) in 980 g Polyphosphorsäure unter Rühren ein, erwärmt auf 90°, rührt bei dieser Temperatur noch 15 Min. weiter und giesst das heterogene, noch warme Reaktionsgemisch unter starkem Rühren in 3,5 l Wasser ein. Nach zweistündigem Stehen filtriert man das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert es aus Eisessig un. Smp. 232–233° (nach zweimaligem Umkristallisieren: 235°). Ausbeute: 93% einmal kristallisiert.

Die Verbindung VIb wurde analog hergestellt. Smp. 217–218°. Ausbeute: 94%.

Thermische Umlagerung: Eine Lösung von 5,0 g Tosylat V in 150 ml Aceton wird 3 Std. zum Sieden erhitzt, eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit 5-proz. Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand aus Eisessig kristallisiert. Smp. 234–235°. Ausbeute: 65%.

b) Schmidt-Reaktion. Zu einem stark gerührten Gemisch aus 70 ml konz. Schwefelsäure und 150 ml Methylenchlorid gibt man bei 10–15° portionenweise zuerst 15,7 g 9,10-Dihydro-4*H*-

benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-on (IV a) und dann 3,3 g Natriumazid innerhalb von 2 Std. zu. Das Gemisch wird noch 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, über Nacht stehengelassen, auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der Extrakt wird gewaschen, getrocknet und der Eindampfrückstand aus Eisessig umkristallisiert. Smp. 234–235°. Ausbeute: 47%.

Die Nebenprodukte, die bei dieser Reaktion entstehen, enthalten die Verbindung VII a nicht, sind wasserlöslich und wurden nicht isoliert.

*4,5,10,11-Tetrahydro-benzo[b]thieno[2,3-*f*]azocin (XII)*. 11,5 g Azocin VI a werden langsam und unter Rühren in eine Suspension von 5,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml abs. Tetrahydrofuran eingetragen. Das Gemisch wird 12 Std. zum Sieden erhitzt und bei 10° mit einer gesättigten Natriumsulfatlösung versetzt. Die Tetrahydrofuranlösung wird vom unlöslichen Teil getrennt, der mit Tetrahydrofuran ausgekocht wird. Der gesamte Extrakt wird eingedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Smp. 109–110°. Ausbeute: 82%.

XII-Hydrochlorid: Smp. 214–216° (aus Äthanol).

*5-(2-Dimethylaminoäthyl)-4,5,10,11-tetrahydro-4-oxo-benzo[b]thieno[2,3-*f*]azocin (XI a, R' = CH₂CH₂N(CH₃)₂)*. Eine Suspension von 6,9 g VI a und 1,46 g Natriumamid in 200 ml abs. Xylol wird 1 Std. gekocht. Nach Abkühlen lässt man eine Lösung von 6,4 g 2-Dimethylaminoäthylchlorid in 25 ml abs. Xylol zutropfen, kocht 3 Std. und filtriert das noch heisse Gemisch. Der Filtrierückstand wird mit heissem Toluol nachgewaschen und das gesamte Filtrat nach dem Abkühlen mehrmals mit 5-proz. Salzsäure extrahiert. Der Extrakt wird mit Natronlauge alkalisch gestellt, mit Äther ausgeschüttelt, der Auszug getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert und das Destillat aus Hexan kristallisiert. Sdp. 165–175°/0,1 Torr. Smp. 84–85°. Ausbeute: 51%.

Hydrogenmaleinat von XI a (R' = CH₂CH₂N(CH₃)₂): Smp. 124–126° (aus Äthanol).

Die anderen Dialkylaminoalkyl-Derivate XI a und XI b wurden auf ähnliche Weise hergestellt.

*5-(3-Methylaminopropyl)-4,5,10,11-tetrahydro-4-oxo-benzo[b]thieno[2,3-*f*]azocin (XI a, R' = CH₂CH₂CH₂NHCH₃)*. Aus XI a (R' = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)CH₂C₆H₅) wurde die Benzylgruppe in Gegenwart von 10-proz. Palladium auf Kohle in Dimethylformamidlösung bei 50° und Normaldruck hydrogenolytisch abgespalten. Smp. des Hydrochlorids: 192–194° (aus Isopropanol). Ausbeute: 45%.

*5-(2-Aminoäthyl)-4,5,10,11-tetrahydro-4-oxo-benzo[b]thieno[2,3-*f*]azocin (XI a, R' = CH₂CH₂NH₂)*. Eine Lösung von 4,0 g 4,5,10,11-Tetrahydro-5-[2-(*N*-phtalimidoäthyl)]-4-oxo-benzo[b]thieno[2,3-*f*]azocin (hergestellt wie die Dialkylaminoalkyl-Derivate XI) und 0,48 g Hydrazinhydrat in 65 ml Äthanol wird 3 Std. zum Sieden erhitzt, 12 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen, mit 2*N* Salzsäure auf pH 2 gestellt und wieder 5 Min. zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wird die erhaltene Base in das Hydrochlorid übergeführt. Smp. 234–235° (aus Äthanol). Ausbeute: 68%.

*5-Chloracetyl-4,5,10,11-tetrahydro-benzo[b]thieno[2,3-*f*]azocin (XIII, R' = COCH₂Cl)*. Zur Lösung von 6,45 g 4,5,10,11-Tetrahydro-benzo[b]thieno[2,3-*f*]azocin (XII) und 3,03 g Triäthylamin in 80 ml abs. Benzol lässt man bei Raumtemperatur eine Lösung von 3,36 g Chloracetylchlorid in 20 ml abs. Benzol tropfen und rührt 2 Std. bei 20°. Das ausgefallene Triäthylaminhydrochlorid wird abfiltriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Destillation im Hochvakuum wird das Produkt aus Äther kristallisiert. Sdp. 180–190°/0,1 Torr. Smp. 93–94°. Ausbeute: 63%.

*5-(2-Methylaminoacetyl)-4,5,10,11-tetrahydro-benzo[b]thieno[2,3-*f*]azocin (XIV, R' = COCH₂NHCH₃)*. Ein Gemisch von 4,3 g Chloracetyl-Derivat XIII (R' = COCH₂Cl), 4,0 g wasserfreiem Methylamin und 20 ml abs. Toluol wird im Autoklav 18 Std. auf 60° erhitzt. Die Toluollösung extrahiert man mit 5-proz. Salzsäure, stellt die Extrakte mit Natronlauge alkalisch und äthert sie aus. Nach Trocknen und Eindampfen des Ätherextraktes kristallisiert man den Rückstand aus Äther. Smp. 122–125°. Ausbeute: 95%.

Hydrochlorid von XIV (R' = COCH₂NHCH₃): Smp. 255–257° (aus Äthanol).

Die anderen Verbindungen XIV wurden auf gleiche Weise hergestellt.

*5-(3-Dimethylaminopropyl)-4,5,10,11-tetrahydro-benzo[b]thieno[2,3-*f*]azocin (XV, R' = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂)*. – a) *Aus Verbindung XI a*: Eine Lösung von 8,5 g Verbindung XI a (R' = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran lässt man langsam zu einer Suspension von 5,8 g Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml abs. Tetrahydrofuran bei 5–10° tropfen, erhitzt das

Gemisch 5 Std. zum Sieden und zersetzt vorsichtig das überschüssige Reduktionsmittel mit gesättigter Natriumsulfatlösung. Die rohe Base wird in üblicher Weise isoliert, im Hochvakuum destilliert. Sdp. 180–185°/0,2 Torr. Ausbeute: 75%.

Dihydrochlorid von XV ($R' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$): Smp. 212–214° (aus Aceton).

b) *Aus Verbindungen XIV*: 8,5 g Verbindung XIV ($R' = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$) werden in ähnlicher Weise mit 5,8 g Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran reduziert. Ausbeute: 55%.

Die anderen Verbindungen XV wurden nach einem der beiden Verfahren hergestellt.

7-Chlor-10,11-dihydro-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-benzo[b]thieno[2,3-f]azocin (*XVIIIb*) und *7-Chlor-10,11-dihydro-5-(4-methyl-1-piperazinyl)-benzo*[c]thieno[2,3-g]azocin (*XIXb*). Eine Lösung von 50,0 g Oxim Ib ($R' = \text{H}$) in 1800 ml abs. Benzol wird bei 45° innerhalb von 3 Std. portionenweise mit 56,5 g Phosphorpentachlorid versetzt. Das Gemisch wird 12 Std. bei 45° gerührt, abgekühlt, mit 1 N Salzsäure, mit 5-proz. Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und durch 100 g Aluminiumoxid filtriert. Nach Einengen auf ca. 400 ml lässt man bei Raumtemperatur 75 ml N-Methylpiperazin zutropfen, kocht 4 Std. und schüttelt nach dem Abkühlen mit 2 N D-Weinsäure aus. Der Extrakt wird mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Chloroform ausgezogen. Der Auszug wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp. des äquimolaren Gemisches aus *XVIIIb* und *XIXb*: 195–215°/0,4–0,3 Torr. Ausbeute: 85%.

XVIIIb wurde durch fraktionnierte Kristallisation aus Aceton und Hexan rein isoliert. Smp. 145–146°.

XIXb wurde aus der ersten Mutterlauge als Dihydrochlorid isoliert, das aus Isopropanol/Äther umkristallisiert wurde. Smp. 227–229°.

Die Verbindungen *XVIIIa* und *XIXa* wurden auf gleiche Weise hergestellt.

Abbau von VIa: Eine Suspension von 10 g VIa in 50 ml 30-proz. Natronlauge und 100 ml Methanol wird bis zur vollständigen Lösung (120 Std.) zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20° filtriert man das ausgefallene Natriumsalz der 2-(*o*-Aminophenäthyl)-thiophen-3-carbonsäure ab und kristallisiert es aus Äthanol um. Smp. Zers. ab 295°. Ausbeute: 75%.

Abbau von VIIa: Ein Gemisch aus 11,5 g VIIa und 6,5 g Oxalsäuredihydrat in 200 ml Wasser wird 72 Std. zum Sieden erhitzt. Die erhaltene klare Lösung wird auf ca. 70 ml eingengt, abgekühlt und das auskristallisierte 2-[2-(3-Amino-2-thienyl)-äthyl]-benzoesäure-hydrogenoxalat (Smp. Zers. 185–190°) abfiltriert. Dieses wird in einer Mischung aus 125 ml konz. Salzsäure und 50 ml Wasser bei 40° gelöst, die Lösung bei –5 bis 0° mit einer Lösung von 3,7 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser tropfenweise versetzt und 3 Std. bei der gleichen Temperatur gerührt. Man versetzt nun gleichfalls bei –5 bis 0° innerhalb von 20 Min. mit 80 ml 50-proz. unterphosphoriger Säure, rührt 2 Std. unter Kühlung, lässt 24 Std. bei 10° stehen und extrahiert dann mit Methylenchlorid. Der Auszug wird mit 1 N Natronlauge ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung stellt man mit Salzsäure 1:1 langsam auf pH 3, filtriert die ausgefallene 2-[2-(2-Thienyl)-äthyl]-benzoesäure ab und kristallisiert sie zweimal aus Chloroform/Hexan um. Smp. 109–111°. Ausbeute: 51%.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 17. Mitteilung: J. M. Bastian, A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi & A. P. Stoll, *Helv.* 54, 277 (1971).
 [2] J. M. Bastian, A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi & A. P. Stoll, *Helv.* 49, 214 (1966)