

- [6] E. Wünsch, A. Fontana & F. Drees, Z. Naturforsch. 22 [B], 607 (1967).
 [7] H. Zahn in 'Peptides', Proceedings 8th European Peptide Symposium, ed. H. C. Beyerman, A. Van de Linde & W. M. Van den Brink, North-Holland Publ. Co, Amsterdam 1967, p. 43.
 [8] J. C. Anderson, M. A. Barton, P. M. Hardy, G. W. Kenner, J. K. MacLeod, J. Preston, R. C. Sheppard & J. S. Morley in 'Proceedings 7th European Peptide Symposium' Budapest, in Acta chim. Acad. Scient. hungar. 44 [1–2], 187, 1965.
 [9] J. M. Stewart & J. D. Young, 'Solid-Phase Peptide Synthesis', W. H. Freeman & Co., San Francisco 1969.
 [10] A. J. Hawlik & N. Kharasch, J. Amer. chem. Soc. 77, 1150 (1955).
 [11] L. Zervas, D. Borovas & E. Gazis, J. Amer. chem. Soc. 85, 3660 (1963).
 [12] B. F. Gisin, Helv. 56, 1476 (1973).
 [13] B. F. Gisin, Analyt. chim. Acta 58, 248 (1972).
 [14] D. L. Klayman & T. S. Griffin, J. Amer. chem. Soc. 95, 197 (1973).
 [15] T. S. Woods & D. L. Klayman, J. org. Chemistry 39, 3716 (1974).
 [16] G. L. Ellman, Arch. Biochemistry Biophysics 82, 70 (1959).

88. Untersuchungen über synthetische Arzneimittel

9- und 10-Oxo-Derivate von 9,10-Dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta-[1,2-*b*]thiophenen

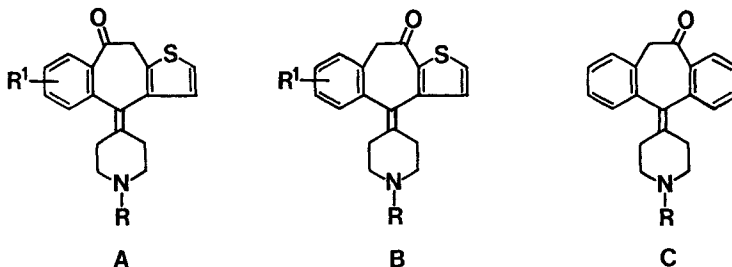
von Erwin Waldvogel, Gustav Schwarb, Jean-Michel Bastian
 und Jean-Pierre Bourquin

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

(24. I. 76)

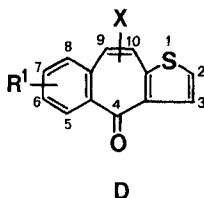
Synthetical pharmaceuticals. 9- and 10-Oxo derivatives of 9,10-dihydro-4*H*-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-*b*]thiophenes. – *Zusammenfassung.* Verschiedene Synthesen zur Herstellung von 9-Oxo-9,10-dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophenen **17** und 10-Oxo-9,10-dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophenen **18** (**25**), mit der 1-Alkyl-4-piperidyliden-Gruppe in 4-Stellung, ausgehend von 9,10-Dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-onen **1** bzw. Folgestufen davon, werden beschrieben. Als weitere Derivate sind die N-Oxide **26**, die 9- und 10-Hydroxy-Derivate **27** und **28**, die 9- und 10-Oxime **29** und **30** sowie ein 9,10-Diketon **31** hergestellt worden.

1. Einleitung. – In Weiterführung der Arbeiten auf dem Gebiet des 9,10-Dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-Tricyclus [1] wurden die 9- und 10-Oxo-Derivate mit der 1-Alkyl-4-piperidyliden-Gruppe in 4-Stellung hergestellt (**A** und **B**).



In der Literatur [2] sind kürzlich ähnliche Ketone des 5*H*-Dibenzo[*a,d*]cyclohepten-Tricyclus (**C**) beschrieben worden. Bei unseren verschiedenen Synthesewegen [3] sind wir von den tricyclischen Ketonen (**D**) ausgegangen, welche in 9- oder 10-

Stellung geeignete Schutzgruppen (X) wie Brom, 1-Methyl-4-piperazinyl- oder eine Methoxygruppe aufweisen.

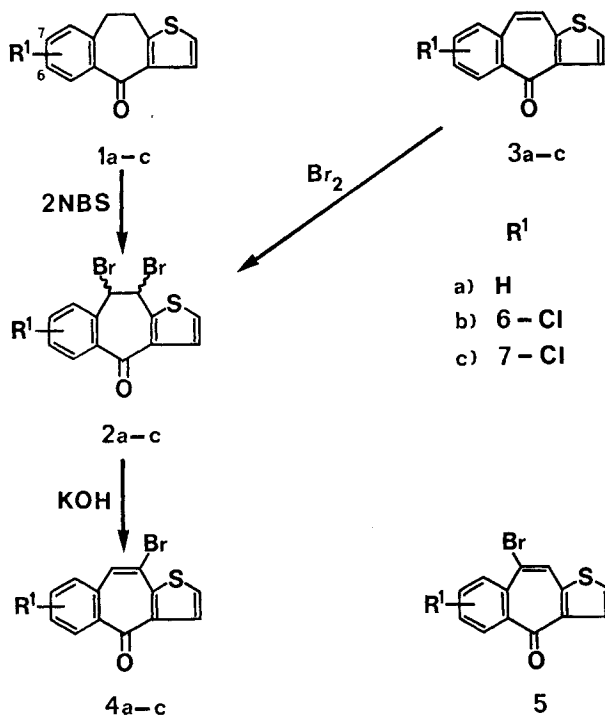


Durch *Grignard*-Reaktion mit (1-Alkyl-4-piperidyl)-magnesiumchloriden, anschließender Wasserabspaltung und Umwandlung der Schutzgruppe entstehen die gewünschten Ketone. Je nach Syntheseweg erhält man 9- und/oder 10-Ketone. Durch Abwandlung der Ketofunktion wurden einige weitere Derivate hergestellt.

Die Verbindungen **A** und **B** zeigen im Tierversuch zum Teil starke histaminolytische Eigenschaften. Die pharmakologischen Resultate werden an anderer Stelle veröffentlicht.

2. Herstellung der 9- bzw. 10-substituierten 4H-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-one. – Als Ausgangsprodukte dienten die Dibromide **2**, welche durch radikalische Bromierung der entsprechenden 9,10-Dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-one **1** [1] mit N-Bromsuccinimid (NBS) in Tetrachlorkohlenstoff oder durch Bromaddition an die ungesättigten Ketone **3** erhalten wurden (*Schema 1*).

Schema 1



Die Dibromide **2** sind zum Teil thermisch instabil und spalten leicht HBr ab. Erwärmt man die Dibromide **2** mit methanolischem KOH, so erfolgt spontan eine HBr-Eliminierung und man erhält in praktisch quantitativen Ausbeuten einheitliche ungesättigte Bromide. Diesen eine der beiden möglichen Strukturen **4** oder **5** zuzuordnen, ist anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren direkt nicht möglich. Aufgrund der Tatsache, dass aus diesen ungesättigten Bromiden durch *Grignard*-Reaktion und nachfolgende saure Hydrolyse nur 10-Ketone **18** entstehen (*Schema 3*), kann man jedoch annehmen, dass den Ausgangsverbindungen die Struktur **4** zukommt.

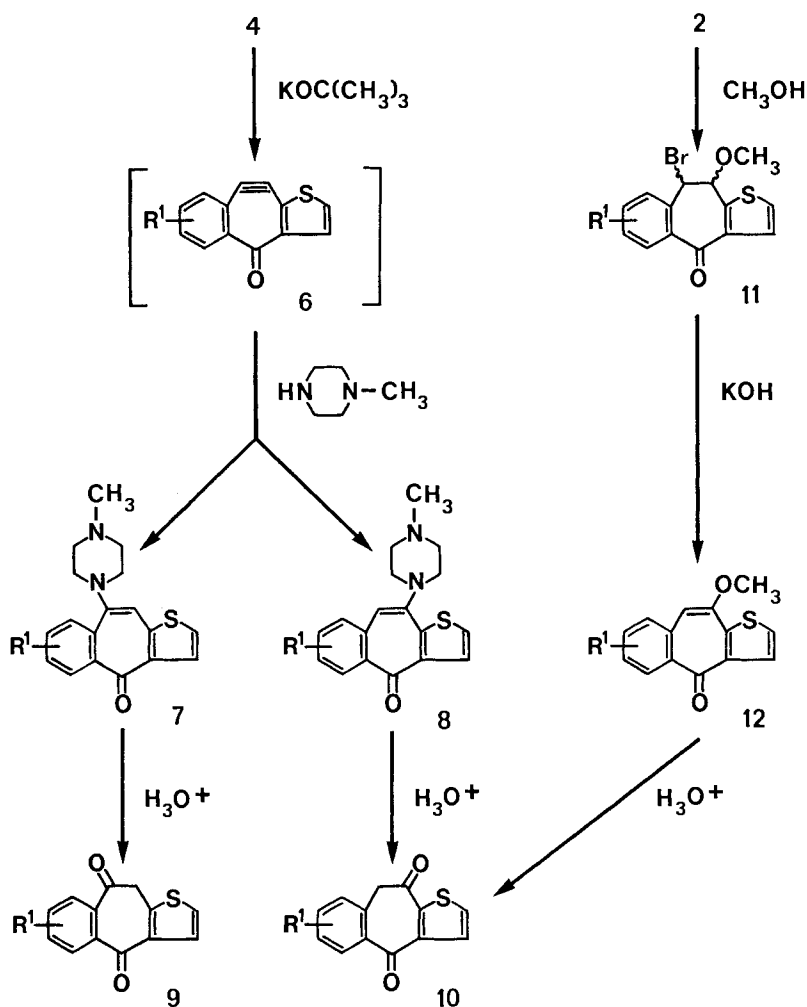
Aus den ungesättigten Bromiden **4** entsteht beim Behandeln mit Kalium-*t*-butylat und *N*-Methylpiperazin ein Enamingemisch **7** und **8** im Verhältnis 6:4 (*Schema 2*). Die Reaktion verläuft vermutlich über das 9,10-Dehydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-on-Zwischenprodukt **6**, an welches sich *N*-Methylpiperazin in 9- oder 10-Stellung addiert. *W. Tochtermann* et al. [4] haben anhand von kinetischen Untersuchungen der Dehydrobromierung von 10-Brom-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-on mit starker Base die Entstehung solcher arinartiger Zwischenprodukte postuliert.

Die Enamine **7** und **8** wurden durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride bzw. durch Säulenchromatographie getrennt. Die Strukturbestimmung der Enamine erfolgte aufgrund der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ihrer Hydrolyseprodukte, der Diketone **9** bzw. **10**. Letztere sind in verdünnter Natronlauge löslich und liegen in Dimethylsulfoxid (DMSO) vollständig enolisiert vor. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO- d_6) von **9a** ($R^1 = \text{H}$) sind 2 Protonen (H-C(5) und H-C(8); 8,45–8,7 ppm) infolge der Anisotropieeffekte der Keto- bzw. Enol-Funktionen in 4- bzw. 9-Stellung deutlich von den übrigen aromatisch gebundenen Protonen (7,1–8,0 ppm) nach tieferem Feld verschoben, während bei **10a** ($R^1 = \text{H}$) nur 1 Proton (H-C(5); 8,35–8,65 ppm) diese Verschiebung aufweist.

Durch Erhitzen der Dibromide **2** in Methanol erhält man in hoher Ausbeute ausschliesslich die Verbindungen **11**, welche beim Kochen mit alkoholischem KOH in die 10-Enoläther **12** übergehen. Die Alkohololyse wird durch Ag^+ -Ionen stark beschleunigt, so dass beispielsweise **2a** bei 60°C in Methanol mit AgNO_3 direkt titriert werden kann. Der Grund für die überraschende Regioselektivität dieser Alkohololyse dürfte im starken Stabilisierungseffekt des Thiophenringes auf den vermutlich nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus entstehenden Übergangszustand der Reaktion zu suchen sein. Zum Konstitutionsbeweis wurden die Enoläther **12** sauer hydrolysiert, wobei in hoher Ausbeute Diketone vom Typus **10** anfielen.

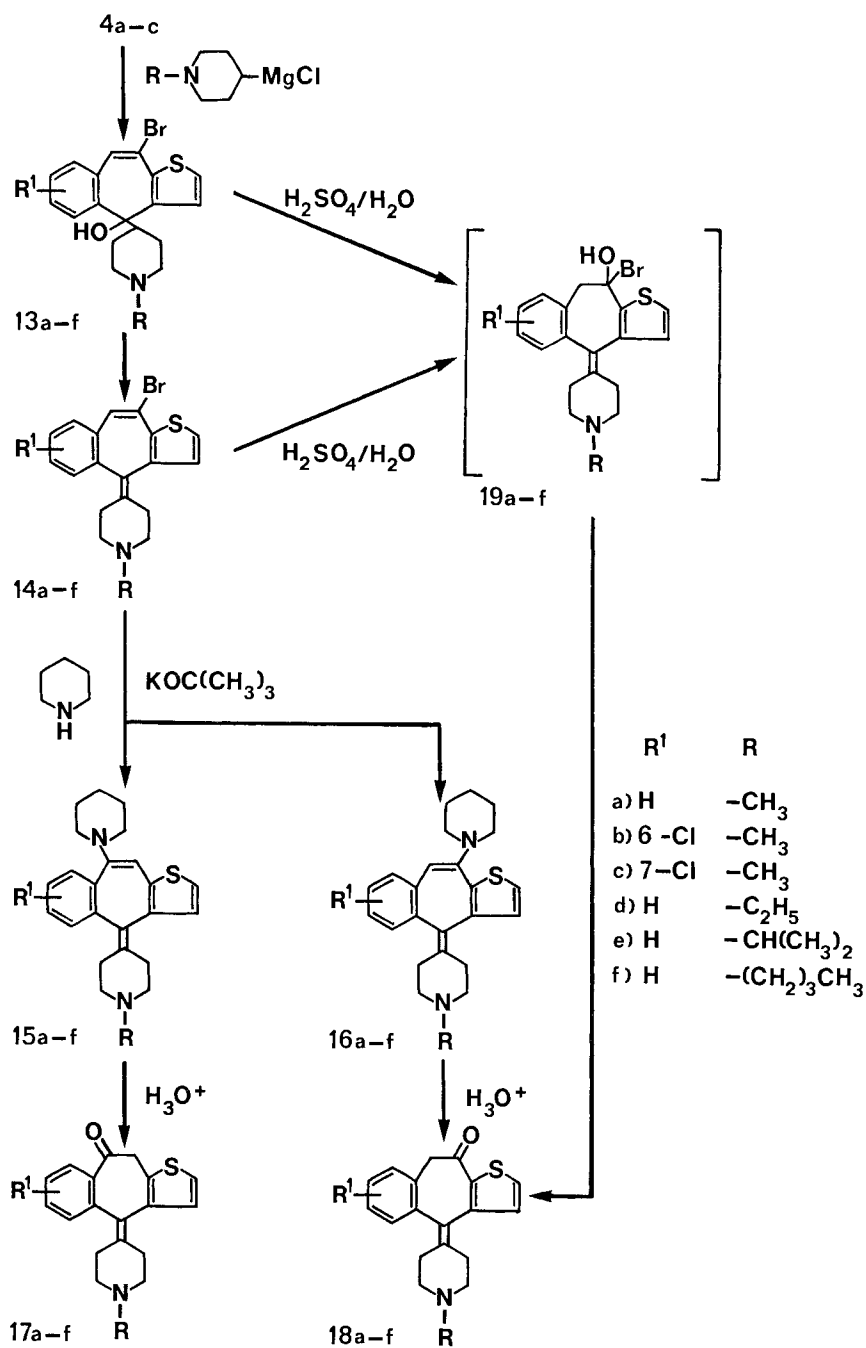
3. 9- und 10-Oxo-Derivate von 9,10-Dihydro-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophenen mit der 1-Alkyl-3-piperidyliden-Seitenkette in 4-Stellung. – *Verfahren A* (*Schema 3*). Die Ketone **4** setzten wir analog bekannten Methoden [1] [5] mit (1-Alkyl-4-piperidyl)-magnesiumchloriden in Tetrahydrofuran zu den tert. Alkoholen **13** um. Diese liefern bei der Wasserabspaltung mit äthanolischer Bromwasserstoffsäure die Verbindungen **14**, welche durch Behandlung mit Kalium-*t*-butylat und Piperidin zu einem Enamin-Gemisch **15** und **16** führen. Durch saure Hydrolyse des Enamin-Gemisches entsteht ein Gemisch der Ketone **17** und **18**. Die Auftrennung der isomeren Ketone erfolgte durch fraktionierte Kristallisation ihrer Fumarate.

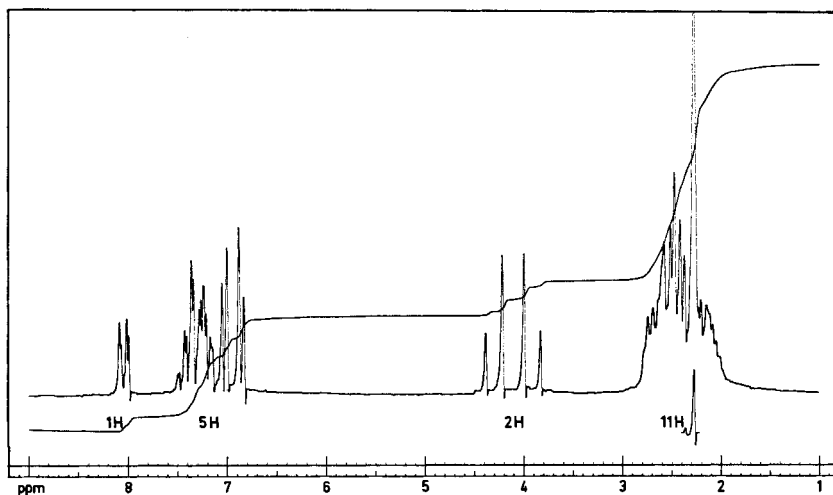
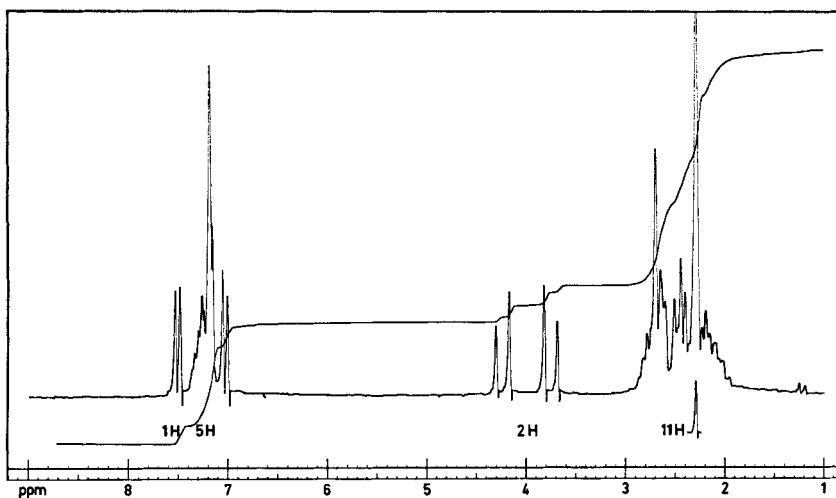
Schema 2



Der Strukturbeweis der beiden Ketone gelang aufgrund ihrer $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Fig. 1 und 2 zeigen die Spektren von **17a** bzw. **18a**. Im aliphatischen Bereich sind beide Spektren sehr ähnlich. Die *AB*-Systeme der geminalen Protonen in α -Stellung zum Carbonyl bei 4,1 bzw. 4,0 ppm weisen auf eine recht stabile Wannenkongformation der Cycloheptenringe hin. Im aromatischen Bereich unterscheiden sich die beiden Spektren wesentlich. Bei **17a** ist das durch den Anisotropieeffekt der Ketogruppe in 9-Stellung nach höherem Feld verschobene H-C(8) an seiner charakteristischen *o*- und *m*-Kopplung mit H-C(7) und H-C(6) bei 8,05 ppm zu erkennen. Im Spektrum von **18a** wird andererseits durch die Wirkung der 10-Ketogruppe das an seiner vicinalen Kopplung von 5 Hz leicht identifizierbare H-C(2) nach höherem Feld (7,5 ppm) verschoben, während die Phenylprotonen H-C(5–8) unbeeinflusst bleiben. Interessant

Schema 3

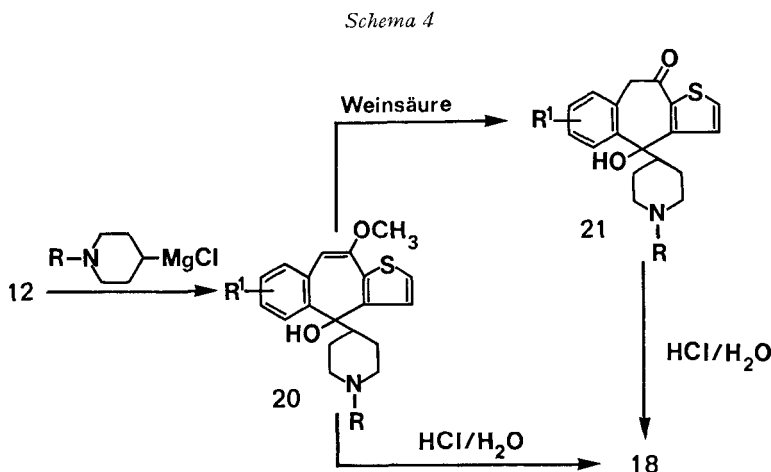


Fig. 1. 100-MHz- ^1H -NMR.-Spektrum von **17a** in CDCl_3 Fig. 2. 100-MHz- ^1H -NMR.-Spektrum von **18a** in CDCl_3

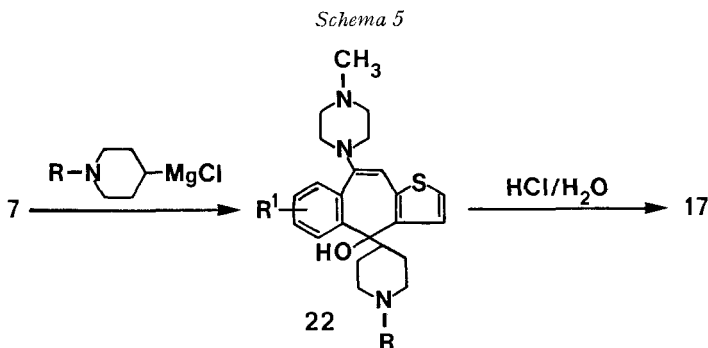
ist die Tatsache, dass die 9-Ketone **17** in polaren Lösungsmitteln wie z. B. DMSO sich vollständig enolisieren, während die 10-Ketone **18** stets in der Ketoform vorliegen. Die Enolisierung von **17** erkennt man auch an den intensiven Verfärbungen, die sich mit Fe^{3+} -Ionen bilden.

Verfahren B (Schema 3). Spaltet man aus den Alkoholen **13** mit 50proz. Schwefelsäure bei 100° Wasser ab oder behandelt man die dehydratisierten Produkte **14** bei gleichen Bedingungen, dann entstehen über die Zwischenstufe **19** in guten Ausbeuten ausschliesslich 10-Ketone **18**.

Verfahren C (Schema 4). Ausgehend von den Enoläthern **12** können durch *Grignard*-Reaktion mit (1-Alkyl-4-piperidyl)-magnesiumchloriden die tert. Alkohole **20** erhalten werden. Bei vorsichtiger Hydrolyse derselben mit schwachen organischen Säuren, wie z.B. Weinsäure, können die Zwischenprodukte **21** isoliert werden, während mit verdünnter wässriger Salzsäure durch gleichzeitige Hydrolyse und Dehydratisierung in hohen Ausbeuten direkt die 10-Ketone **18** entstehen.

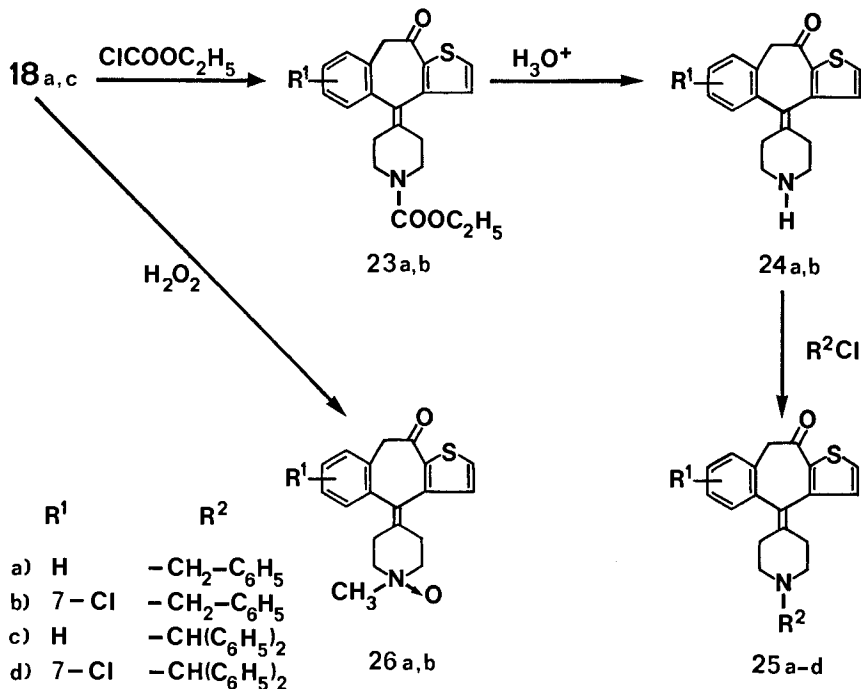


Verfahren D (Schema 5). Reine 9-Ketone **17** erhielten wir durch *Grignard*-Reaktion der Enamine **7** mit (1-Alkyl-4-piperidyl)-magnesiumchloriden und anschliessendem Erwärmen der gebildeten tert. Alkohole **22** mit verdünnter Salzsäure.

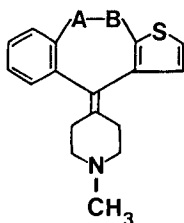


Derivate mit Variationen am Piperidin-Stickstoff (Schema 6). Am Stickstoffatom höher substituierte Verbindungen vom Typus **25** wurden durch Alkylierung der Verbindungen **24** mit den entsprechenden Alkylchloriden hergestellt. Die Verbindungen **24** erhielten wir auf bekannte Art durch Demethylierung der Verbindungen **18** mit Chlorameisensäure-äthylester und anschliessende saure Verseifung der Uretane **23**. Die N-Oxide **26** wurden durch Erwärmen der Verbindungen **18** mit Wasserstoffperoxid hergestellt.

Schema 6



4. Derivate durch Abwandlung der Ketofunktion. – Die Ketone **17** und **18** lassen sich auf bekannte Weise abwandeln. So können beispielsweise die Verbindungen **17a** und **18a** mit NaBH_4 leicht zu den entsprechenden Alkoholen **27** und **28** reduziert werden. Durch Erwärmen der Ketone **17a** und **18a** mit Hydroxylaminhydrochlorid erhält man die entsprechenden Oxime **29** und **30**. Je nach verwendeten Lösungsmitteln entstehen geometrische Isomere in verschiedenen Verhältnissen. Vom Oxim **30** wurden die beiden Formen *seqcis*- und *seqtrans*- isoliert. Das Diketone **31** lässt sich aus dem Keton **18a** durch Oxydation mit Selendioxid in Eisessig herstellen.



<u>– A – B –</u>	
$-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$	27
$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	28
$-\text{C}(=\text{NOH})-\text{CH}_2-$	29
$-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{NOH})-$	30
$-\text{CO}-\text{CO}-$	31

Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von *W. Lötcher* und *M. Barmettler*

Allgemeines. Die Schmelzpunkte wurden in offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle Bruttoformeln sind durch Analysenresultate bestätigt, die innerhalb der Fehlergrenze liegen. – IR.-Spektren: ν_{max} in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$.-Spektren: Die Lage der Signale ist in δ -Werten

(ppm) angegeben (Bezugssignal Tetramethylsilan; $\delta_{\text{TMS}} = 0$). Abkürzungen: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multiplett. Anordnung der Daten: Chemische Verschiebung in ppm (Anzahl der Protonen) Signalform (Kopplungskonstante *J*). Massenspektren (MS.): M^+ = Molekularpik. – Weitere Abkürzungen: DC. = Dünnschichtchromatogramm; RT. = Raumtemperatur; i. V. = im Vakuum; DMSO- d_6 = Hexadeuterio-dimethylsulfoxid.

1. *9,10-Dibrom-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (2a)*. – a) Aus *9,10-Dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (1a)*. Eine Lösung von 129 g **1a** und 2000 ml Tetrachlorkohlenstoff wird mit 214 g N-Bromsuccinimid und 1,2 g Dibenzoylperoxid versetzt und das Gemisch 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Das entstandene Succinimid wird heiss abfiltriert und das Filtrat auf ein Volumen von ca. 700 ml eingengt. Beim Abkühlen kristallisiert das Produkt aus. Ausbeute: 60% **2a**. Smp. 134–135° (Zers.) (aus CHCl_3 umkrist.). $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{OS}$. – IR. (CH_2Cl_2): 1640 (C=O). $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 5,68 (1) *d* ($J = 5$ Hz); 6,05 (1) *d* ($J = 5$ Hz); 7,2–7,8 (5) *m*; 8,0–8,25 (1) *m*.

b) Aus *4H-Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (3a)*. 4 g **3a** [1] werden in 120 ml Cyclohexan suspendiert, bei 15° langsam mit 0,91 ml Brom in 5 ml Cyclohexan versetzt, anschliessend 2 Std. gerührt und dann das ausgefallene Produkt abfiltriert. Ausbeute: 71% **2a**.

2. *10-Brom-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (4a)*. Eine Suspension von 70 g **2a**, 31,6 g KOH und 500 ml Methanol wird 2 Std. unter Rückfluss gekocht und das ausgefallene Produkt bei 0° abfiltriert. Ausbeute: 95% **4a**. Smp. 134–135° (aus Methanol). $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrOS}$. – IR. (CH_2Cl_2): 1620 (C=O). $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 7,4–7,8 (5) *m*; 8,1 (1) *d* ($J = 5,5$ Hz); 8,5–8,8 (1) *m*. MS.: $M^+ = 290/292$.

3. *9-(1-Methyl-4-piperaziny)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (7a)* und *10-(1-Methyl-4-piperaziny)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (8a)*. Ein Gemisch von 70 g **4a**, 72 g N-Methylpiperazin und 400 ml Dioxan wird mit 40,5 g Kalium-*t*-butylat versetzt, 16 Std. bei RT. nachgerührt, anschliessend eingengt und der Rückstand zwischen Benzol und Wasser verteilt. Nach dem Eindampfen der Benzolphase fällt in praktischer quantitativer Ausbeute ein dunkles Öl an, das nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aus einem Gemisch von **7a** und **8a** im Verhältnis 6:4 besteht. Die beiden Isomeren können im DC. getrennt werden.

Zur Abtrennung von **7a** wird die eine Hälfte des Isomerengemisches in 120 ml abs. Äthanol gelöst und bei 0° mit äthanolischer Salzsäure schwach sauer gestellt, wobei das *Hydrochlorid* von **7a** auskristallisiert. Nach 2maligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol erhält man das reine, stark gelb gefärbte Salz. Ausbeute: 30% **7a-Hydrochlorid**; Smp. 263–265° (Zers.). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. – Aus dem Hydrochlorid lässt sich die *Base 7a* auf übliche Art mit NaOH freisetzen. Smp. 140–142° (aus 2-Propanol). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 2,3 (3) *s*; 2,4–3,1 (8) *m*; 6,6 (1) *s*; 7,1 (1) *d* ($J = 5$ Hz); 7,35–7,7 (3) *m*; 8,1–8,4 (2) *m*. MS.: $M^+ = 310$.

Zur Isolierung von **8a** wird die zweite Hälfte des rohen Isomerengemisches an der 30fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/Methanol 97:3 wird zuerst **7a**, dann **8a** eluiert. Durch Eindampfen der im DC. einheitlichen Fraktionen wird *reines 8a* als braunes Öl erhalten. Ausbeute: 10%. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 2,3 (3) *s*; 2,4–2,7 (4) *m*; 2,9–3,2 (4) *m*; 6,65 (1) *s*; 7,2–7,6 (4) *m*; 7,8 (1) *d* ($J = 5$ Hz); 8,35–8,5 (1) *m*. MS.: $M^+ = 310$.

4. *9-Hydroxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (9a-Enol)*. 5 g **7a-Base** werden in 100 ml 3N Salzsäure gelöst, wobei sich sofort ein gelbes Kristallat abscheidet. Dieses wird nach 1 Std. abfiltriert. Ausbeute: 97% **9a**. Smp. 226–228° (Zers.). $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$. – $^1\text{H-NMR}$. (DMSO- d_6): 7,1 (1) *s*; 7,55 (1) *d* ($J = 5,5$ Hz); 7,72 (1) *d* ($J = 5,5$ Hz); 7,75–8,0 (2) *m*; 8,45–8,7 (2) *m*.

5. *10-Hydroxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (10a-Enol)*. – a) Aus *10-(1-Methyl-4-piperaziny)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (8a)*. 1,5 g **8a** werden in 30 ml 3N Salzsäure während 2 Std. bei 60° gerührt. Das dabei ausgefallene gelbe Kristallat wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 72% **10a**. Smp. 210–215° (Zers.). $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$. – $^1\text{H-NMR}$. (DMSO- d_6): 6,85 (1) *s*; 7,35–7,7 (3) *m*; 7,82 (1) *d* ($J = 5,5$ Hz); 7,95 (1) *d* ($J = 5,5$ Hz); 8,35–8,65 (1) *m*.

b) Aus *10-Methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (12a)*. 23,7 g **12a** werden in 250 ml 3N Salzsäure und 250 ml Methanol suspendiert und 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Das ungelöste Produkt wird abfiltriert, in 400 ml 2proz. wässriger KOH gelöst, filtriert und durch Zugabe von 3N Salzsäure wieder ausgefällt. Ausbeute: 90% **10a**.

6. *9-Brom-10-methoxy-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (11a)*. 20 g **2a** werden in 400 ml Methanol suspendiert und 5 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei nach 2 Std. eine klare Lösung entsteht. Nach dem Einengen und Umkristallisieren aus 2-Propanol erhält man reines **11a**. Smp. 103–106°. $C_{14}H_{11}BrO_2S$. – IR. (CH_2Cl_2): 1640 (C=O). 1H -NMR. ($CDCl_3$): 3,4 (3) s; 4,85 (1) d ($J = 5$ Hz); 5,5 (1) d ($J = 5$ Hz); 7,1–7,6 (4) m; 7,75 (1) d ($J = 5$ Hz); 8,0–8,2 (1) m.

7. *10-Methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (12a)*. 20 g **2a** werden in 400 ml Methanol 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung, welche nun **11a** enthält, wird mit 9 g KOH versetzt und 6 Std. gekocht, wobei das Produkt auskristallisiert. Man filtriert bei RT. und wäscht mit Methanol und Wasser nach. Ausbeute: 80% **12a**. Smp. 164–166° (aus Methanol). $C_{14}H_{10}O_2S$. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 3,7 (3) s; 6,2 (1) s; 7,0–7,4 (4) m; 7,7 (1) d ($J = 5$ Hz); 8,2–8,5 (1) m. MS.: $M^+ = 242$.

8. *10-Brom-4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen (14a)*. 5 g mit Jod aktivierte Magnesiumspäne werden mit 15 ml abs. Tetrahydrofuran und einigen Tropfen 1,2-Dibromäthan versetzt. Nach Einsetzen der Grignard-Reaktion wird eine Lösung von 24,8 g 4-Chlor-1-methyl-piperidin (frisch destilliert) in 30 ml abs. Tetrahydrofuran so zugetropft, dass das Gemisch infolge exothermer Reaktion dauernd siedet. Anschliessend kocht man noch 2 Std. unter Rückfluss und verdünnt die Mischung mit 160 ml abs. Tetrahydrofuran. Bei RT. gibt man darauf in 1 Std. 30 g **4a** zu und rührt $1\frac{1}{2}$ Std. nach. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch auf 250 g Eis, welches 35 g NH_4Cl enthält, gegossen. Die wässrige Suspension wird mit Chloroform extrahiert. Nach dem Eindampfen der $CHCl_3$ -Phase erhält man den rohen, öligen Alkohol **13a**. Zur Dehydratisierung wird der Eindampfrückstand in 190 ml 14proz. abs. äthanolischem HBr gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird anschliessend eingeengt, der Eindampfrückstand in Wasser gelöst und mit Natronlauge alkalisiert. Die ausgeschiedene Base wird mit $CHCl_3$ extrahiert. Durch Eindampfen der $CHCl_3$ -Lösung erhält man die rohe **14a-Base**, welche durch Umkristallisieren aus 2-Propanol gereinigt wird. Ausbeute: 58% **14a**; Smp. 149–150°. $C_{19}H_{18}BrNS$. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 1,9–2,8 (11) m; 6,95 (1) d ($J = 5$ Hz); 7,05–7,5 (6) m. MS.: $M^+ = 371/373$.

9. *4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-9-on (17a) und 4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10-on (18a)* aus **14a** via **15a** bzw. **16a** (Schema 3). Ein Gemisch von 24,2 g **14a**, 160 ml Piperidin, 14,6 g Kalium-*t*-butylat und 330 ml Dioxan wird 2 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend eingedampft. Der Rückstand wird in Benzol gelöst und die Lösung mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Einengen erhält man als Rückstand in praktisch quantitativer Ausbeute eine ölige Rohbase, die nach 1H -NMR.-Spektrum aus einem Gemisch der Enamine **15a** und **16a** im Verhältnis 6:4 besteht. Das Gemisch wird zur Hydrolyse in 250 ml 2N Salzsäure 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend stellt man bei RT. mit Natronlauge alkalisch und extrahiert die ausgeschiedene Base mit $CHCl_3$. Nach dem Einengen der $CHCl_3$ -Lösung erhält man 22 g dunkles Öl, das nach DC. aus einem Gemisch der beiden Ketone **17a** und **18a** im Verhältnis 6:4 besteht. Die beiden isomeren Ketone trennt man folgendermassen:

20 g Rohprodukt werden zusammen mit 7 g Fumarsäure in 200 ml 2-Propanol kochend gelöst, wobei das Fumarat von **17a** spontan auskristallisiert. Man kühlt auf 20° ab und filtriert nach 3 Std. Das Filtrat wird zur Isolierung von **18a** aufbewahrt. Das Kristallisat wird aus Äthanol/Wasser 8:2 umkristallisiert. Dadurch wird das reine Fumarat von **17a** erhalten. Ausbeute: 28% (graugrüne Kristalle); Smp. 197–199° (Zers.). $C_{19}H_{19}NOS \cdot 1/2 C_4H_4O_4 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$. – Aus dem Fumarat erhält man auf gewohnte Art die Base von **17a**; Smp. 148–149° (aus 2-Propanol). $C_{19}H_{19}NOS$. – IR. (CH_2Cl_2): 1670 (C=O). 1H -NMR. ($DMSO-d_6$): 1,9–2,7 (11) m; 2,8–4,4 (1) sehr breites Signal; 6,3 (1) s; 6,85 (1) d ($J = 5$ Hz); 7–7,6 (4) m; 7,7–8,0 (1) m. 1H -NMR. ($CDCl_3$): siehe Fig. 1. MS.: $M^+ = 309$.

Zur Isolierung von **18a** wird die Fumarat-Mutterlauge eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, alkalisiert und die ausgeschiedene Base mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach dem Einengen und Umkristallisieren aus Essigester erhält man die reine Base von **18a**; Ausbeute: 22%; Smp. 151–153°. $C_{19}H_{19}NOS$. – IR. (CH_2Cl_2): 1655 (C=O). 1H -NMR. ($CDCl_3$): siehe Fig. 2. MS.: $M^+ = 309$.

10. *4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10-on (18a)* aus **14a** durch Hydratisierung (Schema 3). 100 g **14a** werden in 900 ml 50proz. H_2SO_4 gelöst und $1\frac{1}{2}$ Std. bei 100° gehalten. Die Lösung wird anschliessend mit 3 l Wasser verdünnt, mit Natronlauge alkalisiert und die ausgeschiedene Base mit $CHCl_3$ extrahiert. Die $CHCl_3$ -Lösung wird eingeengt und der Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute: 83% **18a**.

11. *10-Methoxy-4-(1-methyl-4-piperidyl)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol* (**20a**). Man verfährt wie bei der Herstellung von **14a** (Ziffer 8) und erhält aus 3,07 g Magnesium, 17,7 g 4-Chlor-1-methyl-piperidin und 15,3 g **12a** den reinen Alkohol **20a** nach dem Umkristallisieren aus Äthanol. Ausbeute: 72% **20a**; Smp. 194–196°. C₂₀H₂₃NO₂S.

12. *4-(1-Methyl-4-piperidyliden-9,10-dihydroxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10-on* (**18a**) aus **20a** (Schema 4). 3,4 g **20a** werden in 40 ml 3N Salzsäure gelöst und 1 Std. bei 100° gehalten. Anschliessend wird unter Kühlen mit Natronlauge alkalisiert und die ausgeschiedene Base in CHCl₃ aufgenommen. Nach dem Einengen der CHCl₃-Lösung und Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser 1:1 erhält man reines **18a**; Ausbeute: 81%.

13. *4-Hydroxy-4-(1-methyl-4-piperidyl)-10-oxo-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen* (**21a**). Eine Lösung von 30 g **20a**, 65,9 g Weinsäure und 450 ml Wasser wird 1 Std. bei 90° gehalten. Nach dem Abkühlen auf 0° wird mit Natronlauge alkalisiert und die ausgeschiedene Base mit CHCl₃ extrahiert. Nach dem Einengen erhält man 92% **21a**. Smp. 179–194° (aus 2-Propanol). C₁₉H₂₁NO₂S.

14. *4-(1-Äthyl-4-piperidyl)-4-hydroxy-9-(1-methyl-4-piperazinyl)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen* (**22d**). Analog dem Verfahren für **14a** (Ziffer 8) erhält man aus 7,8 g Magnesium, 52,4 g 1-Äthyl-4-chlor-piperidin und 50 g **7a** die Verbindung **22d**, welches als Fumarat isoliert wird. Ausbeute: 82% **22d-Fumarat**; Smp. 148–154° (aus Äthanol). C₂₅H₃₃N₃OS · C₄H₄O₄. – Aus dem Fumarat wird auf übliche Art die Base von **22d** freigesetzt; Smp. 178–181°. C₂₅H₃₃N₃OS.

15. *4-(1-Äthyl-4-piperidyliden)-9-oxo-9,10-dihydroxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen* (**17d**) aus **22d** (Schema 5). 42 g **22d**-Base werden in 425 ml 3N Salzsäure gelöst und 1/2 Std. bei 90° gerührt, wobei das Hydrochlorid von **17d** auskristallisiert. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen erhält man das reine **17d-Hydrochlorid** als gelbes Kristallinat. Ausbeute: 92%; Smp. 290–300°. C₂₀H₂₁NOS · HCl. – Aus dem Hydrochlorid wird die Base **17d** mit NaOH freigesetzt; Smp. 128–130° (aus Essigester). C₂₀H₂₁NOS.

16. *4-(1-Äthoxycarbonyl-4-piperidyliden)-9-oxo-9,10-dihydroxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen* (**23a**). Eine Lösung von 30 g **18a** und 200 ml Toluol wird bei 80° zu einer Mischung von 31,6 g Chlorameisensäure-äthylester und 100 ml Toluol getropft, wobei Methylchlorid entweicht. Nach 4 Std. Kochen unter Rückfluss wird die Reaktionsmischung eingengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 77% **23a**; Smp. 174–175°. C₂₁H₂₁NO₃S. – IR. (CH₂Cl₂): 1650 (C=O); 1685 (N–C=O).

17. *4-(4-Piperidyliden)-9-oxo-9,10-dihydroxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen* (**24a**). Ein Gemisch von 27 g **23a**, 280 ml 50proz. H₂SO₄ und 280 ml *n*-Butanol wird 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wird das Butanol i. V. abdestilliert. Nach Verdünnen mit 500 ml Wasser wird mit Natronlauge alkalisiert und die ausgeschiedene Base in CHCl₃ aufgenommen. Die CHCl₃-Lösung wird eingengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute: 81% **24a**; Smp. 164–166°. C₁₈H₁₇NOS.

18. *4-(1-Benzyl-4-piperidyliden)-9-oxo-9,10-dihydroxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen* (**25a**). Zu einer Suspension von 11,6 g **24a**, 12,5 g Na₂CO₃ und 120 ml Hexamethyl-phosphorsäuretriamid gibt man 6 g Benzylchlorid und rührt 18 Std. bei RT. Die Mischung wird anschliessend auf 1000 ml Wasser gegossen und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird eingengt und der Rückstand 2mal aus Essigester umkristallisiert; Ausbeute: 37% **25a**; Smp. 136–138°. C₂₅H₂₃NOS.

19. *4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-9-oxo-9,10-dihydroxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-N-oxid* (**26a**). Eine siedende Lösung von 40 g **18a** und 400 ml abs. Äthanol wird mit 16,3 g 35proz. H₂O₂ versetzt und 48 Std. gekocht. Anschliessend wird bei RT. mit äthanolischer Salzsäure schwach sauer gestellt, wobei das Hydrochlorid des Produktes auskristallisiert. Ausbeute: 50% **26a-Hydrochlorid**; Smp. 232–234° (Zers.) (aus Methanol). C₁₉H₁₉NO₂S · HCl.

20. *4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-10-hydroxy-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen* (**28**). 25 g **18a** werden in 500 ml 95proz. Äthanol suspendiert und mit 3,1 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 42 Std. Rühren bei RT. wird eingengt und der Rückstand zwischen 500 ml Wasser und 2500 ml CHCl₃ verteilt. Die CHCl₃-Phase wird eingengt und der Eindampfrückstand aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute: 72% **28**; Smp. 236–241°. C₁₉H₂₁NOS. – IR. (CH₂Cl₂): 3560 (OH).

21. 4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-9-hydroxy-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen (**27**). Durch Reduktion von **17a** mit Natriumborhydrid analog Ziffer 20 erhält man den Alkohol **27**. Smp. 244–247° (Äthanol). $C_{19}H_{21}NOS$. – IR. (CH_2Cl_2): 3600 (OH).

22. 4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-9-hydroxyimino-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen (**29**). 0,5 g **17a** und 0,33 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 5 ml abs. Äthanol 1 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei das Oxim bereits in der Wärme auskristallisiert. Nach dem Abkühlen wird das Produkt abfiltriert. Ausbeute: 88% **29-Hydrochlorid**; Smp. 320° (Zers.). $C_{19}H_{20}N_2OS \cdot HCl \cdot 1/2 C_2H_5OH$. – 1H -NMR. (DMSO- d_6): 1,05 (1 $\frac{1}{2}$) t ($J = 7$ Hz); 2,2–3,8 (13) m; 4,05–4,25 (2) s; 6,9 (1) d ($J = 5$ Hz); 7,0–7,7 (5) m; 11,25 (1) s.

23. 4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-10-hydroxyimino-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen (**30**). – a) *seqcis/seqtrans*-Isomerengemisch. 15 g **18a** werden zusammen mit 10,1 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 120 ml Wasser während 1 Std. bei 90° gehalten. Anschliessend wird die Base bei RT. durch Zutropfen von verd. Natronlauge gefällt. Ausbeute: 97% **30**. Nach DC. und 1H -NMR.-Spektrum besteht das Produkt aus einem Isomerengemisch im Verhältnis von ca. 1:1. Smp. 239–241° (Zers.). $C_{19}H_{20}N_2OS$.

b) *seqtrans*-**30**. 4 g **18a** und 4 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 40 ml wasserfreiem Pyridin 10 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend bei 20–25° mit 500 ml Wasser versetzt. Das Produkt wird mit Chloroform extrahiert. Die $CHCl_3$ -Lösung wird mit 1N Salzsäure extrahiert, die saure wässrige Phase mit konz. Natronlauge alkalisiert und die ausgeschiedene Base wieder in $CHCl_3$ aufgenommen. Nach dem Eindampfen der $CHCl_3$ -Phase wird der Rückstand aus $CHCl_3$ umkristallisiert. Ausbeute: 69% *seqtrans*-**30**; Smp. 268–269°. $C_{19}H_{20}N_2OS$. – 1H -NMR. (DMSO- d_6): 3,65 (1) d ($J = 13,5$ Hz); 4,1 (1) d ($J = 13,5$ Hz) = *AB*-System der Protonen in 9-Stellung.

c) *seqcis*-**30**. Das Isomerengemisch aus Ziffer 23a wird aus $CHCl_3$ /Äther 10:1 kristallisiert, wobei der grösste Teil der *seqtrans*-Form als Kristallisat abgetrennt wird. Die Mutterlauge wird eingengt und der Rückstand 3mal aus Aceton umkristallisiert. Man erhält so reines *seqcis*-**30**; Smp. 257–258°. $C_{19}H_{20}N_2OS$. – 1H -NMR. (DMSO- d_6): 3,45 (1) d ($J = 13,5$ Hz); 4,7 (1) d ($J = 13,5$ Hz) = *AB*-System der Protonen in 9-Stellung.

24. 4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-9,10-dioxo-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen (**31**). Eine Lösung von 50 g **18a** in 500 ml Eisessig wird mit 19,7 g Selendioxid versetzt und $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wird darauf auf 1300 g Eis gegossen, mit Natronlauge alkalisiert und die ausgeschiedene Base in $CHCl_3$ aufgenommen. Die $CHCl_3$ -Lösung wird eingedampft und der ölige Rückstand mit 300 ml 2-Propanol aufgeköcht. Das auskristallisierte Produkt wird bei RT. abfiltriert und aus $CHCl_3$ /Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 30% **31**. Senfgelbe Kristalle, Smp. 200–201° (Zers.) (aus $CHCl_3$ /Petroläther). $C_{19}H_{17}NO_2S$. – IR. (CH_2Cl_2): Carbonylbanden bei 1630, 1650 und 1700.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. M. Bastian, A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi & A. P. Stoll, Helv. 49, 214 (1965).
 [2] Roche, Brit. Pat. 1 210 156 (28. 10. 70); Merck, Deutsche Offenlegungsschrift 2102196 (29. 7. 71).
 [3] Sandoz, Deutsche Offenlegungsschriften 2111071 (23. 9. 71); 2144490 (30. 3. 72); 2302944 (2. 8. 73); 2302970 (2. 8. 73).
 [4] W. Tochtermann, K. Oppenländer & U. Walter, Chem. Ber. 97, 1318 (1964).
 [5] Roche, Deutsche Offenlegungsschrift 1468034 (19. 12. 68).