

- [6] J. E. BLACKWOOD, C. L. GLADYS, K. L. LOENING, A. E. PETRARCA & J. E. RUSH, J. Amer. chem. Soc. *90*, 509 (1968).  
 [7] F. KOHEN, Chemistry & Ind. *1966*, 1378; E. BUEHLER, J. org. Chemistry *32*, 261 (1967); A. C. HUITRIC, D. B. ROLL & J. R. DEBOER, *ibid.* *32*, 1661 (1967); A. DANIEL & A. A. PAVIA, Tetrahedron Letters *1967*, 1145.  
 [8] L. G. DONARUMA & W. Z. HELDT, Organic Reactions *11*, 4 (1960); J. MEISENHEIMER, Ber. deutsch. chem. Ges. *54*, 3206 (1921).  
 [9] R. HUISGEN, J. WITTE & I. UGI, Chem. Ber. *90*, 1844 (1957).  
 [10] J. CYMERMAN CRAIG & A. R. NAIK, J. Amer. chem. Soc. *84*, 3410 (1962).  
 [11] J. B. HESTER, J. org. Chemistry *32*, 3804 (1967).  
 [12] F. TROXLER, A. P. STOLL & P. NIKLAUS, Helv. *51*, 1870 (1968).

## 217. Beiträge zur Chemie der Pyrrolo[3,2-c]azepine und der Pyrrolo[3,2-b]azepine<sup>1)</sup>

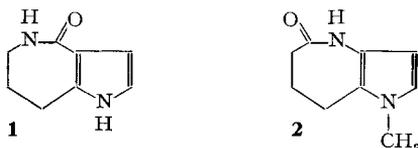
von F. Troxler, André P. Stoll und P. Niklaus

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG., Basel

(27. IX. 68)

*Summary.* Some chemical transformations in the series of the pyrrolo[3,2-b]azepines and the pyrrolo[3,2-c]azepines are reported: alkylation at the pyrrolo nitrogen and/or the azepino nitrogen, reduction of the lactam group by means of  $\text{LiAlH}_4$ , preparation of lactim ethers and amidines, substitution in position 2 by MANNICH reaction, bromination and condensation with oxalyl chloride or chloral hydrate, and the cyclocondensation with dimethylmalonyl chloride. The structures of the 2-substitution products have been evaluated by NMR.-spectroscopy.

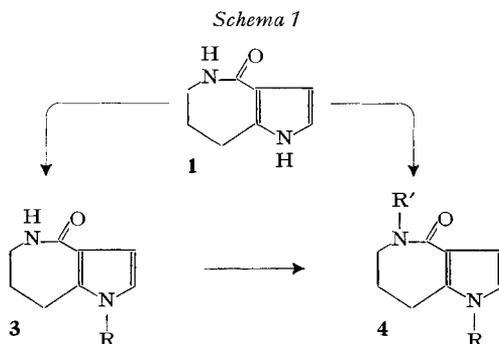
In der vorhergehenden Arbeit [1] beschrieben wir die Herstellung der Verbindungen **1** (4-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin) und **2** (1-Methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-b]azepin) durch BECKMANN'sche Umlagerung von 4-Oximino-4,5,6,7-tetrahydroindolen. Beide Lactame repräsentieren in der Literatur bisher nicht beschriebene heterocyclische Systeme. In der vorliegenden Mitteilung geben wir einige Beiträge zur Chemie der beiden neuen Heteroklassen.



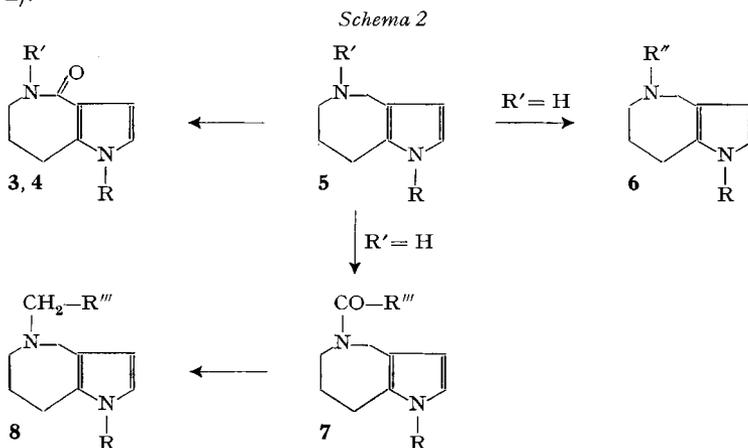
**1. Pyrrolo[3,2-c]azepine.** – 1.1. *Alkylierungen und Reduktion der Lactam-Gruppe.*  
 Die Molekel von **1** weist zwei saure, funktionell verschieden gebundene Wasserstoffatome auf. Umsetzung mit 1 Mol.-Äquiv. Alkylierungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von Natriumhydrid in Dimethylformamid, erlaubte selektive Alkylierung in 1-Stellung unter Bildung von **3**. Ein Beispiel dieser Reaktion wurde bereits in der vorangehenden Arbeit erwähnt. Überschüssiges Alkylierungsmittel lieferten die in 1- und 5-Stellung disubstituierten Verbindungen **4** (R und R' identisch). Reaktion von **3** mit

<sup>1)</sup> Durch A. P. St. auszugsweise vorgetragen an der Sommerversammlung der Schweiz. chem. Ges., Einsiedeln 28. 9. 68.

einem zweiten Alkylierungsmittel führte zu Verbindungen der Formel **4**, in denen R' von R verschieden ist. Glatt verliefen ferner Addition von Isocyanaten und aktivierten Olefinen an **3** (Schema 1); vgl. Abschnitte 1–3 des exp. Teils.



Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid von **3** und **4** lieferte die entsprechenden Amine **5**, von denen die niederen Glieder autoxydable flüssige, nur in protonierter Form stabile Stoffe sind. Die Vertreter der Formel **5** mit sekundärem Azepinstickstoff liessen sich ihrerseits wieder in üblicher Weise alkylieren und acylieren und die Säureamid-Gruppe der Acylierungsprodukte **7** anschliessend wieder reduzieren (Schema 2).

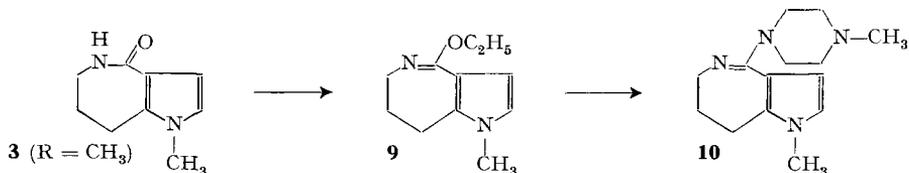


Reduktion von **1** mit Lithiumaluminiumhydrid ist uns in keiner Versuchsordnung gelungen. Verantwortlich dafür dürfte sein, dass **1** in allen dafür in Frage kommenden Lösungsmitteln so gut wie unlöslich ist.

Die Eigenschaften einiger Verbindungen der Formeln **5–8** sind in Tabelle 2 zusammengestellt (s. Abschnitte 4 und 5 des exp. Teils).

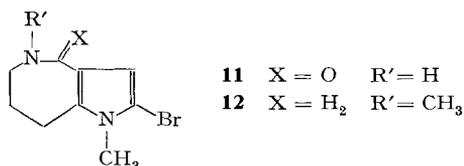
1.2. *Lactimäther und Amidine*. Die Überführung von **3** ( $R = CH_3$ ) in den Lactimäther **9** mittels Triäthylxonium-tetrafluorborat und die Aminierung von **9**, z. B. mit N-Methylpiperazin zu **10**, verliefen glatt (Schema 3); vgl. Abschnitte 6 und 7 des exp. Teils.

Schema 3



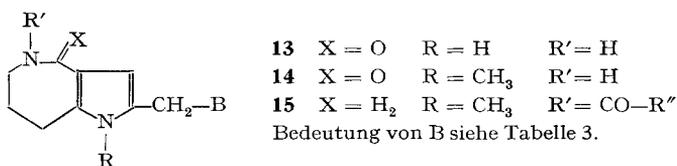
1.3. *Substitutionen in 2-Stellung.* Mit besonderem Interesse sahen wir dem Verlauf von elektrophilen und radikalischen Substitutionsreaktionen von **3–7** entgegen. Zu erwarten war bevorzugte Substitution in 2-Stellung, doch durfte Substitution in 3-Stellung nicht *a priori* ausgeschlossen werden. Die Formulierung der nachfolgenden Verbindungen **11–23** als 2-Substitutionsprodukte erfolgt unter Vorwegnahme der anschliessend zu diskutierenden Argumente, die sich aus der Analyse der NMR.-Spektren ergeben.

Bromierung von **3** (R = CH<sub>3</sub>) und von **5** (R = R' = CH<sub>3</sub>) mit N-Bromsuccinimid führt in guter Ausbeute zu den Bromierungsprodukten **11** bzw. **12** (vgl. Abschnitt 8 des exp. Teils).

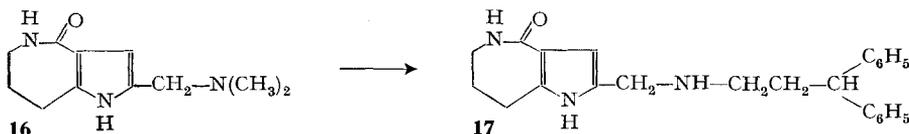


Aus **1**, **3** und **7** bildeten sich unter geeigneten Bedingungen in hoher Ausbeute die MANNICH-Basen **13**, **14** oder **15**. Letztere erwiesen sich als recht zersetzlich. Die aus **1** gebildete tertiäre MANNICH-Base **16** liess sich durch Erhitzen mit Diphenylpropylamin auf 140° glatt in die sekundäre Base **17** überführen (Eliminations-/Additions-Mechanismus – Schema 4).

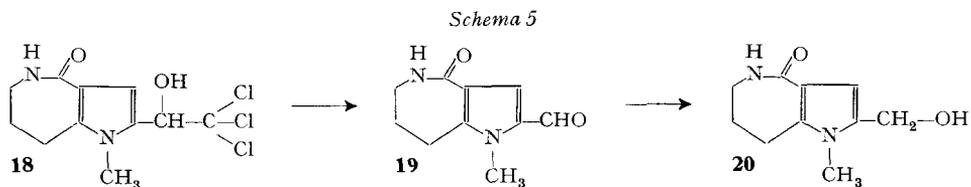
Die Eigenschaften einiger MANNICH-Basen sind in Tabelle 3 zusammengestellt; Beispiel ihrer Herstellung s. Abschnitt 9 des exp. Teils.



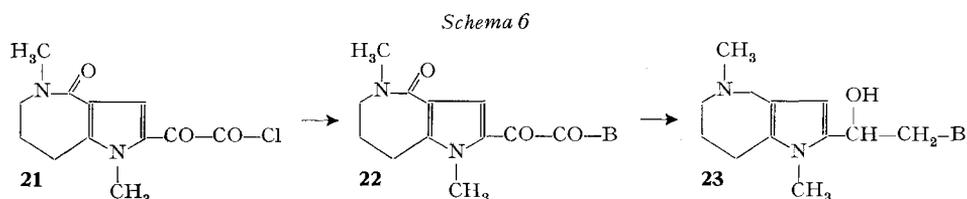
Schema 4



Verschmelzen von **3** (R = CH<sub>3</sub>) mit Chloralhydrat führte nicht zum erwarteten am Lactamstickstoff substituierten Produkt, sondern zu **18**, das wir mit Pottasche zur Formyl-Verbindung **19** verseifen konnten, deren Reduktion mit Natriumborhydrid **20** lieferte (Schema 5); vgl. Abschnitte 10–12 des exp. Teils.



Schliesslich untersuchten wir die Kondensation von **4** ( $R = R' = \text{CH}_3$ ) mit Oxalylchlorid, die in glatter Reaktion zu einem 2-Substitutionsprodukt (**21**) führte. Dessen Aminierung mit sekundären Aminen lieferte uns die Glyoxylamide **22**, deren Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Alkanolaminen **23** führte (Schema 6). Die Eigenschaften einiger Vertreter der Formeln **22** und **23** sind in Tabelle 4 zusammengestellt (s. Abschnitte 13 und 14 des exp. Teils).



1.4. *Strukturermittlung von 11–23 durch Analyse ihrer NMR.-Spektren.* Für die Verbindungen **11–23** galt es zu entscheiden zwischen ihrer Formulierung als 2- oder als 3-Substitutionsprodukte. Dieser Entscheid liess sich in jedem Fall an Hand der NMR.-Spektren treffen durch Korrelation des in diesen Verbindungen noch vorhandenen Doppelbindungsprotons mit einem der beiden Pyrrol-Protonen des jeweiligen Ausgangsmaterials. Die für diese Vergleiche herangezogenen Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

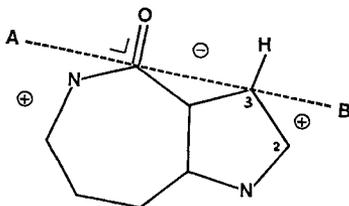
Tabelle 1. Zusammenstellung der zur Strukturermittlung von **11–23** herangezogenen NMR-Daten<sup>2)</sup>

Ver- bindung	Lösungs- mittel-		Proton in 2-Stellung			Proton in 3-Stellung			Protonen der CH <sub>3</sub> -Gruppe	
	CDCl <sub>3</sub>	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO		
<b>3</b> (R = CH <sub>3</sub> )	6,6	6,7	6,25	6,7	6,35	7,1	3,55	3,5		
<b>11</b>				6,75	6,5	7,1				
<b>13</b>					6,2					
<b>18</b>				unlösl.	6,8					
<b>19</b>							3,95			
<b>20</b>					6,3		3,5	3,45		
<b>5</b> (R = CH <sub>3</sub> ; R' = H)		6,4			5,7					
<b>23</b>					5,7					

<sup>2)</sup> Chemische Verschiebungen in ppm,  $\delta$ -Skala; aufgenommen auf einem 60-MHz-Kernresonanzspektrometer. Bezugssignal:  $\delta = 0$ : Tetramethylsilan.

Die Tabelle zeigt zunächst, dass sich das Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3$  für den Vergleich von **3** mit **11**, **13** und **18** nicht eignet, da bei seiner Verwendung die beiden Pyrrol-Protonen von **3** fast gleiche chemische Verschiebung aufweisen.

Bei Zusatz von Deutero-Benzol wandern die beiden Signale auseinander, das eine nach höherem, das andere nach tieferem magnetischem Feld. Die Zuordnung der beiden Signale zu den beiden Protonen in 2- und 3-Stellung kann jetzt nach der Regel von CONNOLLY & MCCRINDLE [2] erfolgen. Diese Autoren haben gezeigt, dass Protonen, die sich bezüglich einer durch das C-Atom einer Carbonyl-Gruppe und senkrecht zur CO-Doppelbindung gedachten Ebene A-B auf der gleichen Seite wie das O-Atom befinden, durch Zusatz von Benzol eine Verschiebung nach tieferem magnetischem Feld, und die auf der anderen Seite befindlichen nach höherem Feld erleiden. Es ist anzunehmen, dass ein solcher Lösungsmittelleffekt auch bei unseren Lactamen auftritt. In der Verbindung **3** gehört demnach das Signal, das in Deutero-Benzol bei  $\delta = 6,25$  erscheint, zum Proton in 2-Stellung, dasjenige bei  $\delta = 7,1$  zum Proton in 3-Stellung (s. Formelschema).



Formelschema zur Analyse der NMR.-Spektren

Zusatz von Deutero-dimethylsulfoxid bewirkt einen umgekehrten Effekt: das Signal des Protons der 3-Stellung wandert nach höherem magnetischem Feld, während die chemische Verschiebung des Protons der 2-Stellung praktisch nicht verändert wird. Berücksichtigung dieser Effekte erlaubt die Schlussfolgerung, dass das Doppelbindungsproton von **11** und **13** in der 3-Stellung sitzt, dass die beiden Verbindungen somit 2-Substitutionsprodukte darstellen.

Die Strukturen von **18–20** ergeben sich aus der Lage der Signale der  $\text{CH}_3$ -Gruppen in 1-Stellung: dasjenige von **19** erscheint im Vergleich zu **3** und **20** bei einem ungewöhnlich tiefen Feld, was wohl mit der unmittelbaren Nachbarschaft der Formyl-Gruppe erklärt werden darf. **19** und die damit chemisch verknüpften **18** und **20** tragen somit den Substituenten in 2-Stellung<sup>3)</sup>.

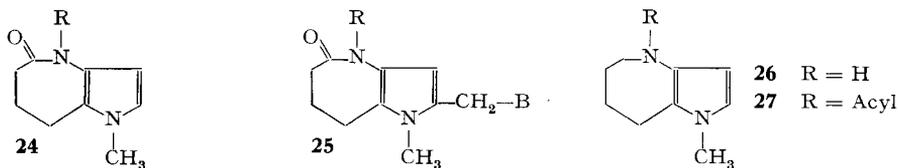
Die Struktur von Verbindung **23** schliesslich folgt aus dem Vergleich ihres NMR.-Spektrums mit demjenigen von **5**.

**2. Pyrrolo[3,2-b]azepine.** – Das als Ausgangsmaterial zur Verfügung stehende **2** reagiert in mehrerer Hinsicht ganz analog **1**:

Alkylierung und Addition von Isocyanaten und aktivierten Olefinen führt zu den Verbindungen der allgemeinen Formel **24**, von denen einige in der Tabelle 5 zusammengestellt sind.

<sup>3)</sup> Die Lage des Signals des Doppelbindungsprotons von **18** ( $\delta = 6,8$  in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) täuscht ein Proton in 2-Stellung vor. Ob es sich hier um einen intramolekularen Effekt der  $\text{CCl}_3$ -Gruppe handelt, oder ob der Substituent zu einer wesentlich verschiedenen Assoziierung des  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  führt, lassen wir offen.

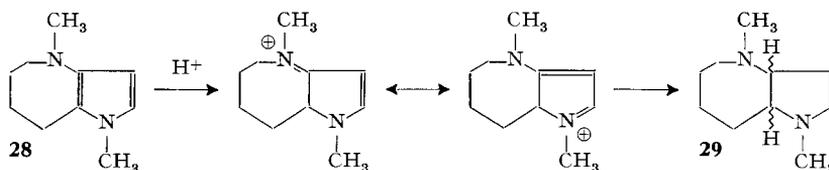
**2** und **24** bilden MANNICH-Basen der Formel **25**. Sie sind weniger stabil als diejenigen der Pyrrolo[3,2-c]azepin-Reihe. In saurer Lösung zersetzen sie sich unter Rotfärbung. Ihre Struktur als 2-Substitutionsprodukte folgt aus ihren NMR.-Spektren.



Auf Details ihrer Ableitung, die analog derjenigen von Abschnitt 1.4 erfolgte, wird hier nicht mehr eingegangen. Die Eigenschaften einiger Vertreter der Formel **25** sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Die Lactam-Gruppen von **2** und **24** lassen sich mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren. Das dabei aus **2** gebildete Amin **26** ist jedoch nur in Form seiner Acylierungsprodukte **27** beständig. Das Reduktionsprodukt **28** aus **24** (R = CH<sub>3</sub>) lässt sich in Form kristallisierter Salze fassen, denen Iminiumsalz-Struktur zukommen dürfte, da sie sich mit Natriumborhydrid zu der Perhydroverbindung **29** reduzieren lassen (Schema 7). Einige Verbindungen des Typs **27** sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

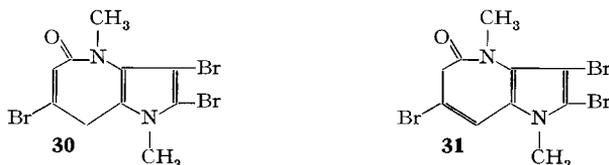
Schema 7



Es zeigen sich jedoch auch andere Unterschiede im chemischen Verhalten dieser Reihe im Vergleich zu den Pyrrolo[3,2-c]azepinen:

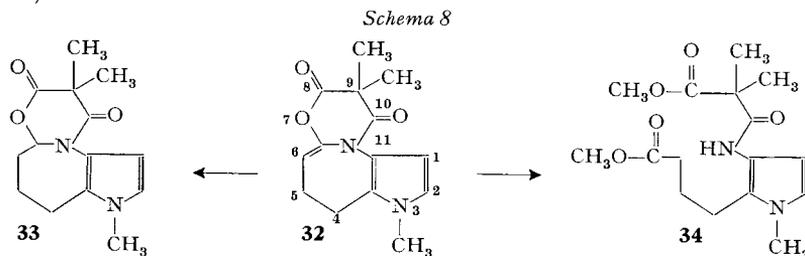
Ein der Verbindung **9** analoger Lactimäther und daher auch die daraus herzustellenden Amidine liessen sich nicht gewinnen.

Verbindungen des Typs **24** liessen sich mit N-Bromsuccinimid nicht bromieren. Bromierte man dagegen mit 3 Mol.-Äquiv. Brom in Tetrachlorkohlenstoff, so bildete sich in 45% Ausbeute ein instabile Tribromverbindung, der auf Grund des NMR.-Spektrums Formel **30** oder **31** zuzuordnen ist. Das UV.-Spektrum spricht eher für die erstgenannte Struktur (vgl. Abschnitt 16 des exp. Teils).



Kondensation von **2** mit Dimethylmalonylchlorid nach MARTIN *et al.* [3] führte in 69% Ausbeute zum Tricyclus **32**. Dieser lässt sich katalytisch zur Dihydroverbindung **33** reduzieren. Beim Erwärmen von **32** mit Methanol erfolgt Methanolyse unter Bil-

dung des Dicarbonsäure-dimethylesters **34** (Schema 8; vgl. Abschnitte 17 und 18 des exp. Teils).



### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>

1. *1-Methyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (3, R = CH<sub>3</sub>) durch Methylierung von 1*. Eine Lösung von 40 g **1** in 600 ml Dimethylformamid wurde mit 16,7 g Natriumhydrid-Suspension (50-proz. in Öl, 1,3 Mol.-Äquiv.) 1 Stunde im 80° warmen Bad gerührt, hierauf wurde bei 5° im Laufe von 1 Stunde eine Lösung von 49,5 g (1,3 Mol.-Äquiv.) Methyljodid in 200 ml Äther zugegeben. Man rührte noch 2 Std. bei Raumtemperatur, filtrierte hierauf das auskristallisierte Natriumjodid ab und verdampfte das Filtrat so gut als möglich zur Trockne. Den Trockenrückstand löste man in 500 ml Wasser und schüttelte 4 × mit je 500 ml Methylchlorid aus. Der beim Verdampfen der getrockneten organischen Phase verbleibende kristalline Rückstand (33 g) bestand aus ca. 90% **3** und 10% **1**. Er wurde in 100 ml Methylchlorid gelöst, wobei 3 g **1** ungelöst blieben und abfiltriert werden konnten. Die Methylchlorid-Lösung chromatographierte man an einer Säule von 600 g Aluminiumoxid, wobei mit abs. Methylchlorid und anschliessend mit 1500 ml Methylchlorid + 1% Methanol 28 g reines **3** ins Filtrat gewaschen wurden. – C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (164,2). Smp. 174–176° (Methylchlorid). NMR.-Spektrum s. Tabelle 1.

2. *1,5-Dimethyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (4, R = R' = CH<sub>3</sub>)*. Eine Lösung von 6,9 g Natrium (0,3 g-Atom) in ca. 750 ml fl. Ammoniak wurde durch Zugabe von 1 g Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + 9 aq. entfärbt und dann mit 15 g (0,1 Mol) **1** versetzt. Nach 15 Min. setzte man der klaren Lösung 42 g (0,3 Mol) Methyljodid in 100 ml Äther zu, verdampfte nach weiteren 30 Min. das Ammoniak unter Feuchtigkeitsausschluss und löste den Trockenrückstand in Methylchlorid. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verblieben 22 g Rohprodukt, das in Methylchlorid durch eine Säule von 400 g Aluminiumoxid filtriert wurde. Das ins Filtrat gewaschene reine **4** (14 g) wurde schliesslich aus Äther/Petroläther umkristallisiert. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (178,2). Smp. 105–106° (Äther).

3. *5-(2-Cyanäthyl)-1-methyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (4, R = CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN)*. Zu einer Lösung von 10 g **3** (R = ClH<sub>3</sub>) und 50 ml Acrylonitril in 500 ml absolutem Dioxan tropfte man bei 25–30° im Laufe von 30 Min. 15 ml Triton B (40-proz. in Methanol) und rührte anschliessend weitere 30 Min. bei 20°. Man dekantierte nun die Dioxanlösung von der ausgeschiedenen Schmiere (überwiegend Acrylonitril-Polymerisate), erwärmte letztere 2 × mit Methylchlorid und etwas Methanol und verteilte die Methylchloridlösung zusammen mit dem durch Verdampfen der Dioxanlösung erhaltenen Rückstand zwischen Chloroform und Wasser. Beim Verdampfen der getrockneten organischen Phase verblieben 20 g Rohprodukt, die an 600 g Aluminiumoxid chromatographiert wurden. Die im Titel genannte Verbindung wurde mit Methylchlorid eluiert. Ausbeute nach Umkristallisation aus Essigester 7 g. Smp. 121–123°.

4. *1,5-Dimethyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (5, R = R' = CH<sub>3</sub>)*. Zu einer Lösung von 3,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml Tetrahydrofuran tropfte man bei Rückflusstemperatur eine solche von 6,7 g **4** (R = R' = CH<sub>3</sub>) in 250 ml Tetrahydrofuran und hielt noch 1½ Std. unter Rückfluss. Das in üblicher Weise gewonnene Rohprodukt (6 g) verteilte man zwischen Weinsäure-Lösung und Äther und löste den basischen Anteil (5,23 g) in 20 ml Essigester. – Nach Zufügen von 3,7 g Maleinsäure schied sich das *Hydrogenmaleinat* als kristallisierendes Öl ab. Ausbeute 7,4 g. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> + C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (280,3). Smp. 96–98° (Aceton).

<sup>4)</sup> Es wird von jedem Reaktionstypus nur 1 charakteristisches Beispiel beschrieben.

Die Eigenschaften einiger weiterer Vertreter der allgemeinen Formel **5** sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. *Eigenschaften einiger weiterer Verbindungen der Formel 5*

R	R'	Bruttoformel (M.G.)	Smp. (korr.) (kristallisiert aus)
CH <sub>3</sub>	H	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> (150,2)	Sdp. bei 0,4 Torr: 90–100°
CH <sub>3</sub> (Naphtalin-1, 5- disulfonat)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> + C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (523,7)	240–247° (Methanol)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O (268,4)	89–93° (Äther)
CH <sub>3</sub> (Naphtalin-1, 5- disulfonat)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (3, 4-OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> + C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (917,2)	120–125° (Methanol)
CH <sub>3</sub>	CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O (269,3)	166–167° (Benzol)

5. *1-Methyl-5-[(4-phenyl-1-piperazinyl)-acetyl]-1, 4, 5, 6, 7, 8-hexahydropyrrolo[3, 2-c]azepin (7)*

R = CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>2</sub>-N  N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Zu einer Lösung von 4 g **5** (R = CH<sub>3</sub>, R' = H) und 5,3 ml Triäthylamin in 130 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tropfte man bei 2–5° eine solche von 3,31 g Chloracetylchlorid in 100 ml Methylenchlorid, rührte noch 2 Std. bei Raumtemperatur und schüttelte dann mit Weinsäurelösung aus. Beim Verdampfen der organ. Phase verblieben 5,65 g 5-Chloracetyl-1-methyl-1, 4, 5, 6, 7, 8-hexahydropyrrolo[3, 2-c]azepin als gelbliches Öl, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde. 5,65 g davon und 10,2 g Phenylpiperazin wurden in 100 ml Benzol 1 Std. unter Rückfluss gekocht, das Phenylpiperazin-hydrochlorid abfiltriert (4,6 g) und das Filtrat zur Trockne verdampft. Den Trockenrückstand schüttelte man zuerst mehrmals mit Petroläther gründlich durch und chromatographierte dann den Petroläther-unlöslichen Teil (10,3 g) an 105 g Aluminiumoxid. Dabei wurden 8 g Titelverbindung mit Methylenchlorid ins Filtrat gewaschen. Ausbeute nach Kristallisation aus Äther: 6,9 g. C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O (352,5). Smp. 140–142°.

6. *4-Äthoxy-1-methyl-1, 6, 7, 8-tetrahydropyrrolo[3, 2-c]azepin (9)*. Eine Lösung von 16 g **3** (R = CH<sub>3</sub>) und 24,2 g Triäthylxonium-tetrafluorborat (1,3 Äquiv.) in 100 ml Chloroform erhitze man 2 Std. unter Rückfluss, schüttelte dann zwischen Methylenchlorid und Sodalösung aus, verdampfte die getrocknete organische Phase zur Trockne und chromatographierte den Rückstand an 500 g Aluminiumoxid, wobei **9** mit Methylenchlorid und Methylenchlorid + 1/4% Alkohol ins Filtrat gewaschen und dann aus eiskaltem Petroläther kristallisiert wurde. Ausbeute: 13 g; Smp. 48–49°. C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (192,3). NMR.-Spektrum<sup>2)</sup>: Signal der Protonen in 6-Stellung bei δ = 3,5 (CDCl<sub>3</sub>).

7. *1-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1, 6, 7, 8-tetrahydropyrrolo[3, 2-c]azepin (10)*. 2,79 g der in Abschnitt 6 beschriebenen Verbindung **9** wurden mit 30 ml N-Methylpiperazin 24 Std. unter Rückfluss gekocht und das Gemisch anschliessend zwischen Weinsäure und Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Weinsäure-Phase stellte man mit Soda alkalisch und extrahierte mit Methylenchlorid. Die organischen Phasen enthielten nur Nebenprodukte und wurden verworfen. Die sodalkalische wässrige Phase sättigte man nun mit Kochsalz und schüttelte mit einem Gemisch von Methylenchlorid/Isopropanol 2:1 aus. Beim Verdampfen dieser getrockneten organ. Phase verblieben 2,9 g fast reines Rohprodukt, das in Methylenchlorid durch eine Säule von 29 g Aluminiumoxid filtriert wurde, wobei das reine **10** mit Methylenchlorid ins Filtrat gewaschen wurde. Ausbeute nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Petroläther: 2 g. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub> (246,4). Smp. 118–120°.

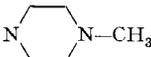
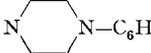
8. *2-Brom-1-methyl-4-oxo-1, 4, 5, 6, 7, 8-hexahydropyrrolo[3, 2-c]azepin (11)*. Zu einer 55° warmen Lösung von 3,28 g **3** (R = CH<sub>3</sub>) in 150 ml abs. Dioxan tropfte man eine solche von 3,6 g (1 Äquiv.) N-Bromsuccinimid in 100 ml Dioxan, rührte noch 1 1/2 Std. bei 60°, verdampfte dann

zur Trockne und schüttelte den Trockenrückstand zwischen Sodalösung und Methylenchlorid aus. Durch Verdampfen der getrockneten organ. Phase erhielt man 4,9 g Rohprodukt, das zuerst in Methylenchlorid durch 20 g Aluminiumoxid filtriert und dann aus Methylenchlorid und Äther kristallisiert wurde. Ausbeute 3,9 g. Smp. 198–200°.  $C_9H_{11}BrN_2O$  (243,1). NMR.-Spektrum s. Tabelle 1.

Die in analoger Weise hergestellte Verbindung **12** kristallisiert aus Petroläther; Smp. 59–61°.  $C_{10}H_{15}BrN_2$  (243,2).

9. 2-[N-Methyl-N-(2-propinyl)-aminomethyl]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (allg. Formel **13**). Zu einer Lösung von 10,5 g **1** in 200 ml Äthanol, 60 ml Wasser und 29 ml Eisessig (7 Äquiv.) tropfte man bei 10° 25 g N-(2-Propinyl)-methylamin (5 Äquiv.) und hierauf bei 2–5° 6,33 g 38-proz. Formaldehydlösung (1,15 Äquiv.). Man rührt 4 Std. bei Raumtemperatur und 4 Std. bei 50° und verdampfte dann zur Sirupkonsistenz. Den Rückstand schüttelte man zwischen Weinsäurelösung und einem Gemisch von Isopropanol/Methylenchlorid 2:1 aus und isolierte die Basen aus der Weinsäurelösung in üblicher Weise. Beim Einengen der Methylenchlorid-Lösung der Basen erfolgte spontan Kristallisation. Nach Verdünnen mit etwas Äther konnten 10,2 g der im Titel genannten reinen MANNICH-Base abfiltriert werden. Smp. s. Tabelle 3. NMR.-Spektrum s. Tabelle 1.

Tabelle 3. MANNICH-Basen der allg. Formel **13–15** (s. Abschnitt 9 des exp. Teils)

R	R'	B	X	Bruttoformel (M.G.)	Smp. (korr.) (kristallisiert aus)
H	H	$N(CH_3)_2$	O	$C_{11}H_{17}N_3O$ (207,3)	220–223° (Essigester)
H	H	$N(CH_3)CH_2C\equiv CH$	O	$C_{13}H_{17}N_3O$ (231,3)	189–191° (Methylenchlorid)
$CH_2-C_6H_4-Cl$ (p)	H		O	$C_{21}H_{27}ClN_4O$ (386,9)	173–174° (Äther)
$CH_3$	$CONHC_6H_5$		O	$C_{27}H_{31}N_5O_2$ (457,6)	169–170° (Methylenchlorid)
H Hydrogen- maleinat	H	$NH-CH_2CH_2\overset{\begin{array}{l} C_6H_5 \\ \diagup \\ \diagdown \end{array}}{C}H$	O	$C_{24}H_{27}N_3O + C_4H_4O_4$ (489,6)	174–176° (Aceton)
$CH_3$ Hydrogen- maleinat	$COOC_2H_5$	$N(CH_3)_2$	$H_2$	$C_{15}H_{25}N_3O_2 + C_4H_4O_4$ (395,5)	131–132° (Aceton)

10. 2-(1-Hydroxy-2,2,2-trichloräthyl)-1-methyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (**18**). 6 g **3** (R =  $CH_3$ ) und 7,2 g Chloralhydrat (1,2 Äquiv.) erhitzte man im offenen Kölbchen 3 Std. auf 110°. Nun schüttelte man zwischen Wasser und Methylenchlorid aus. Beim Einengen der getrockneten organischen Phase kristallisiert die im Titel genannte Verbindung spontan aus (5,7 g). Die Mutterlauge verdampfte man zur Trockne und chromatographierte den Rückstand an 100 g Aluminiumoxid, wobei mit Methylenchlorid + 2% Alkohol zuerst Nebenprodukte und Ausgangsmaterial, und hierauf mit Methylenchlorid + 5% Alkohol noch weitere 600 mg reines **18** ins Filtrat gewaschen wurden. Totalausbeute: 6,3 g.  $C_{11}H_{13}Cl_3N_2O_2$  (311,6). Smp. 213° (Methylenchlorid). NMR.-Spektrum s. Tab. 1.

11. 2-Formyl-1-methyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (**19**). 1,1 g **18** und 660 ml ges. Pottaschelösung erhitzte man 15 Min. unter Rückfluss und schüttelte nach dem Erkalten mit Methylenchlorid aus. Das durch Verdampfen der getrockneten Methylenchlorid-Lösung gewonnene Rohprodukt (0,65 g) wurde aus einem Gemisch aus Methylenchlorid/Methanol/Äther umkristallisiert. –  $C_{10}H_{12}N_2O_2$  (192,2). Smp. 230–232°. NMR.-Spektrum s. Tabelle 1.

12. 2-Hydroxymethyl-1-methyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (**20**). Man versetzte eine Lösung von 0,25 g **19** in 10 ml Äthanol und 10 ml Tetrahydrofuran bei 0° mit 0,075 g Natriumborhydrid, rührte noch 5 Std. bei 0° und filtrierte das auskristallisierte **20** ab. Umkristallisation aus Äthanol. Ausbeute 70%. - C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (194,2). Smp. 222–224°. NMR.-Spektrum s.Tab.1.

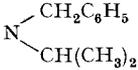
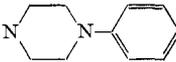
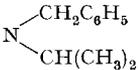
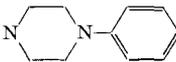
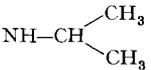
13. 2-[(N-Benzyl-N-isopropyl-amino)-oxaly]-1,5-dimethyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (**22**, B = N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Zu einer Lösung von 3,4 g **4** (R = R' = CH<sub>3</sub>) in 800 ml Äther tropfte man bei 20° eine Lösung von 3,8 g Oxalylchlorid (1,5 Äquiv.) in 50 ml Äther, rührte nach beendetem Eintropfen 1 Stunde bei 40°, und fügte dann zu dem entstandenen **21** bei ca. 10° 30 ml Benzyl-isopropyl-amin in 100 ml Äther hinzu. Nach einer weiteren Stunde wurde filtriert, der Niederschlag zuerst mehrmals mit Wasser gewaschen und dann aus Methylenechlorid umkristallisiert. Ausbeute 4,52 g, massive Prismen. Smp. s. Tabelle 4.

14. 2-(1-Hydroxy-2-isopropylamino-äthyl)-1,5-dimethyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin (**23**, B = NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Zu einer Lösung von 3,9 g LiAlH<sub>4</sub> in 300 ml siedendem Tetrahydrofuran tropfte man eine solche von 4,9 g der in Abschnitt 13 beschriebenen Verbindung **22** in 250 ml Tetrahydrofuran und kochte noch 2 Std. Man zersetzte Komplex und überschüssiges Reduktionsmittel in üblicher Weise, isolierte die basischen Reduktionsprodukte durch Ausschütteln mit Weinsäure und chromatographierte die Rohbasen an 60 g Aluminiumoxid. Dabei wurden mit Methylenechlorid 3 g reines N-Benzyl **23** cluiert. Aus Äther/Petroläther Prismen vom Smp. 108 bis 109°.

Eine Lösung von 1,06 g der vorstehenden N-Benzyl-Verbindung und 0,46 g Weinsäure in 50 ml Methanol wurde mit 0,5 g Palladium-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt, wobei im Lauf von 25 Min. 1 Mol.-Äquiv. Wasserstoff verbraucht wurden. Das rohe, aber einheitliche Entbenzylie-rungsprodukt **23** war ölig und liess sich nicht kristallisieren. NMR.-Spektrum s. Tabelle 1.

Hemi-naphtalin-1,5-disulfonat von **23**: Man versetzte eine Lösung von 150 mg Base in 2 ml Methanol mit 99 mg (80-proz., 1/2 Mol.-Äquiv.) Naphtalin-1,5-disulfonsäure und verdünnte die Lösung vorsichtig mit Aceton. Das Salz scheidet sich in Form einer schnell kristallin werdenden Schmiere ab. Smp. s. Tabelle 4.

Tabelle 4. Eigenschaften einiger Verbindungen der allg. Formeln **22** und **23**

Allg. Formel	B	Bruttoformel (M.G.)	Smp. (korr.) (kristallisiert aus)
<b>22</b>		C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (381,5)	174–176° (Methylenechlorid)
<b>22</b>		C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (394,5)	222–223° (Methanol)
<b>23</b>		C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O (355,5)	108–109° (Äther)
<b>23</b>		C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O (368,5)	122–123° (Aceton)
<b>23</b> Hemi-naphtalin- 1,5-disulfonat		(C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> + C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (553,7) <sub>2</sub>	270°, Zers. ab 170° (Wasser/Aceton)

15. 1,4-Dimethyl-decahydropyrrolo[3,2-b]azepin (**29**). Zu einer kochenden Suspension von 3,15 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Tetrahydrofuran tropfte man eine warme Lösung von 10 g **24** (R = CH<sub>3</sub>) in 150 ml Tetrahydrofuran, kochte noch 1 Stunde unter Rückfluss und arbeitete dann in üblicher Weise auf. Man erhielt 8,2 g basisches Reduktionsprodukt **28** als gelbliches Öl

Tabelle 5. 1-Methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-b]azepine **24**

R	Bruttoformel (M.G.)	Smp. (korr.) (kristallisiert aus)
CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (178,2)	144–147° (Aceton)
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Hydrogenfumarat	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O + C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (351,4)	177–178° (Isopropanol)
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CN	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O (217,3)	87–89° (Essigester)
CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (283,3)	110–111° (Äthanol)

Tabelle 6. MANNICH-Basen **25** der Pyrrolo[3,2-b]azepin-Reihe

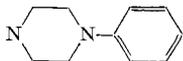
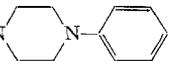
R	B	Bruttoformel (M.G.)	Smp. (korr.) (kristallisiert aus)	NMR.-Spektrum <sup>2)</sup> chem. Verschieb. des Protons in 3
H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O (221,3)	164–166° (Äthanol)	5,7 (CDCl <sub>3</sub> )
CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -C≡CH	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (259,4)	85–88° (Hexan)	
CH <sub>3</sub>		C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O (352,5)	165–167° (Aceton)	5,75 (CDCl <sub>3</sub> )
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (Naphthalin-1,5- disulfonat)	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> + C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (423,6) <sub>2</sub>	285–300° (Äthanol)	5,9 (CDCl <sub>3</sub> )

Tabelle 7. 4-Acyl-substituierte 1-Methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-b]azepine **27**

R	Bruttoformel (M.G.)	Smp. (korr.) (kristallisiert aus)
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (222,3)	82–84° (Hexan)
CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O (221,3)	94–96° (Cyclohexan)
CO-CH <sub>2</sub> -Cl	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O (226,7)	151–153° (Äthanol)
CO-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (352,5)	117–119° (Hexan)
CO-CH <sub>2</sub> - 	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O (352,5)	117–119° (Isopropanol)

vom Sdp. 100–110°/0,05 Torr. Nach Versetzen der Lösung von obigem **28** in Äthanol mit 6,65 g Naphthalin-1,5-disulfonsäure und Verdünnen der Lösung mit Aceton kristallisierte das Naphthalin-1,5-disulfonat von **28** vom Smp. 252–255°: (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>)<sub>2</sub> + C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (308,4)<sub>2</sub>

3,08 g vorstehenden Naphthalin-disulfonats löste man in 15 ml Wasser und 30 ml Äthanol, versetzte bei 0° mit 1,2 g Natriumborhydrid, rührte 4 Std. bei 0° und 1 Std. bei Rückflusstemperatur.

Nun destillierte man das Äthanol schonend ab und schüttelte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Weinsäure-Lösung aus. Die chromatographierte ölige Base führte man in das *Naphthalin-1,5-disulfonat* von **29** über und kristallisierte dieses aus einem Gemisch von Methanol/Wasser/Isopropanol 9:1:5. Smp. 309–310°. –  $C_{10}H_{20}N_2 + C_{10}H_8O_6S_2$  (456,6). – Das NMR.-Spektrum der Verbindung zeigt keine Doppelbindungsprotonen mehr an. Über die Stereochemie der Ringverknüpfung erlaubt es keine schlüssige Aussage.

16. *2,3,7-Tribrom-1,4-dimethyl-5-oxo-1,4,5,8-tetrahydropyrrolo[3,2-b]azepin (30)*. Zu einer Lösung von 1,78 g **24** (R = CH<sub>3</sub>) (0,01 Mol.) in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff tropfte man unter Stickstoff bei 20–30° eine Lösung von 4,8 g (0,03 Mol.) Brom in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff, rührte noch 1 Stunde bei Raumtemperatur und schüttelte mit Sodalösung, dann mit Natriumthiosulfat-Lösung und schliesslich mit Wasser aus, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und verdampfte sie zur Trockne. Den Eindampfrückstand (1,8 g, Ausbeute 44%) kristallisierte man zuerst aus einem Methylenchlorid/Petroläther-Gemisch und dann aus Benzol um. Dabei muss rasch gearbeitet werden, da sich die Substanz in Lösung zersetzt. Zersetzung bei 140°.  $C_{10}H_9Br_3N_2O$  (412,9). – UV.-Spektrum:  $\lambda_{max}$  bei 294,5 nm ( $\log \epsilon = 4,15$ ) (Methanol).

17. *3,9,9-Trimethyl-8,10-dioxo-4,5,9,10-tetrahydro-3H,8H-1,3-oxazino[2,3-g]pyrrolo-[3,2-b]-azepin (32)*. Eine Lösung von 19,7 **2** (0,12 Mol.) und 48,4 g Triäthylamin in 160 ml abs. Toluol wurde unter Rühren rasch mit einer Lösung von 20,3 g (0,12 Mol.) Dimethylmalonylchlorid in 100 ml Toluol versetzt, wobei die Temperatur auf 60° stieg. Nach 3 Std. wurde zur Trockne verdampft. Den Trockenrückstand schüttelte man zwischen Wasser und Chloroform aus, verdampfte die über Magnesiumsulfat und Aktivkohle getrocknete Chloroform-Lösung und kristallisierte den Eindampfrückstand aus heissem Benzol. Ausbeute 28,3 g (69%).  $C_{14}H_{16}N_2O_3$  (260,3), Smp. 166 bis 167°.

18. *3,9,9-Trimethyl-8,10-dioxo-4,5,6,6a,9,10-hexahydro-3H,8H-1,3-oxazino[2,3-g]pyrrolo-[3,2-b]azepin (33)*. Eine Lösung von 15 g **32** in 450 ml abs. Dioxan schüttelte man bei 60° unter 15 atü mit 6 g Pd-Kohle und Wasserstoff bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme. Das vom Katalysator befreite Filtrat dampfte man ein und kristallisierte den Eindampfrückstand aus 50 ml Isopropanol und 30 ml Petroläther. Ausbeute 12,2 g (81%).  $C_{14}H_{18}N_2O_3$  (262,3), Smp. 125–127°.

19. *3-(2-Methoxycarbonyl-2-methyl-propionamido)-1-methyl-2-pyrrolbuttersäure-methylester (34)*. Eine Lösung von 1 g **32** in 250 ml Methanol wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung zur Trockne verdampft und der Trockenrückstand zwischen Methylenchlorid und Weinsäure-Lösung ausgeschüttelt. Man verdampfte die getrocknete organische Phase zur Trockne und destillierte den Rückstand im Hochvakuum. Sdp. 150–160°/0,05 Torr.  $C_{16}H_{24}N_2O_5$  (324,4).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. P. STOLL & F. TROXLER, *Helv. 51*, 1864 (1968).
- [2] J. D. CONNOLLY & R. MCCRINDLE, *Chemistry & Ind. 1965*, 379. Vgl. auch: C. J. TIMMONS, *Chem. Commun. 1965*, 576; J. RONAYNE, M. V. SARGENT & D. H. WILLIAMS, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 5288 (1966); J. RONAYNE & D. H. WILLIAMS, *J. chem. Soc. (B) 1967*, 540; F. H. COTTEE & C. J. TIMMONS, *ibid.* (B) **1968**, 326; J. H. BOWIE, G. E. GREAM & M. H. LAFFER, *Austral. J. Chemistry 21*, 1799 (1968).
- [3] J. C. MARTIN, K. C. BRANNOCK & R. H. MEEN, *J. org. Chemistry 31*, 2966 (1966).