

## 54. Eine neue Azepinring-Synthese

von Vratislav Kvita<sup>a)</sup>\*, Hanspeter Sauter<sup>b)</sup> und Greta Rihs<sup>b)</sup>

Zentrale Forschungslaboratorien<sup>a)</sup> und Zentrale Funktion-Forschung Physik<sup>b)</sup>, Ciba-Geigy AG,  
CH-4002 Basel

(25.XI.88)

---

### A New Azepine-Ring Synthesis

A new one-step synthesis of an azepine ring is described. The 2*H*-pyran-2-one ring of methyl cumalate (**8**) or cumalaldehyde (**2**) upon reaction with an 1-aminoacryl derivative, e.g. **1** or **6**, is opened with subsequent decarboxylation to give a 1-aminobutadiene derivative that undergoes an electrocyclic ring closure to the azepine ring (*Schemes 1* and *2*).

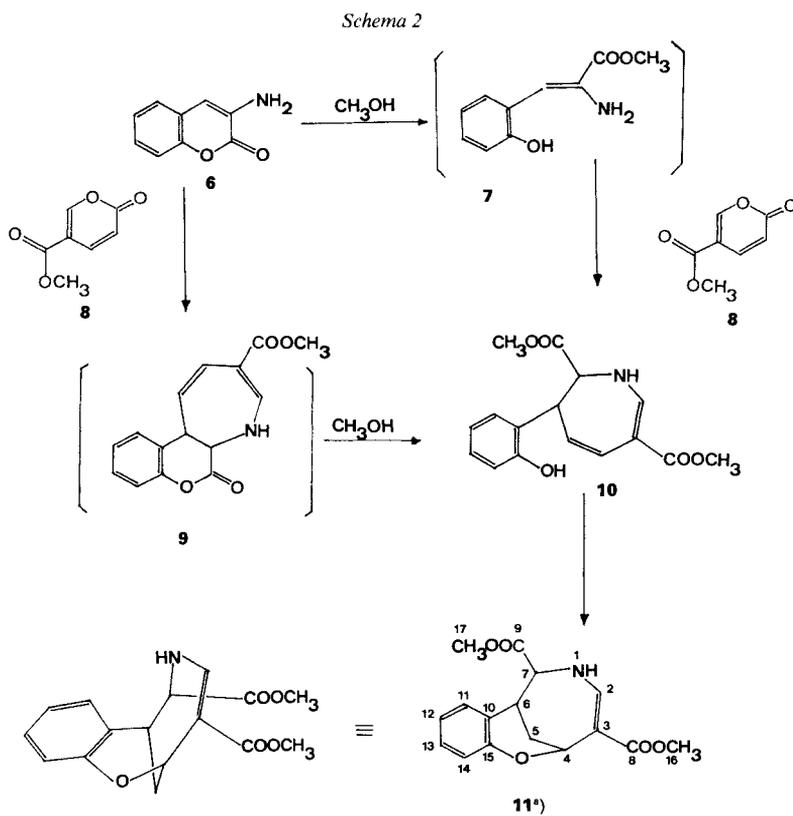
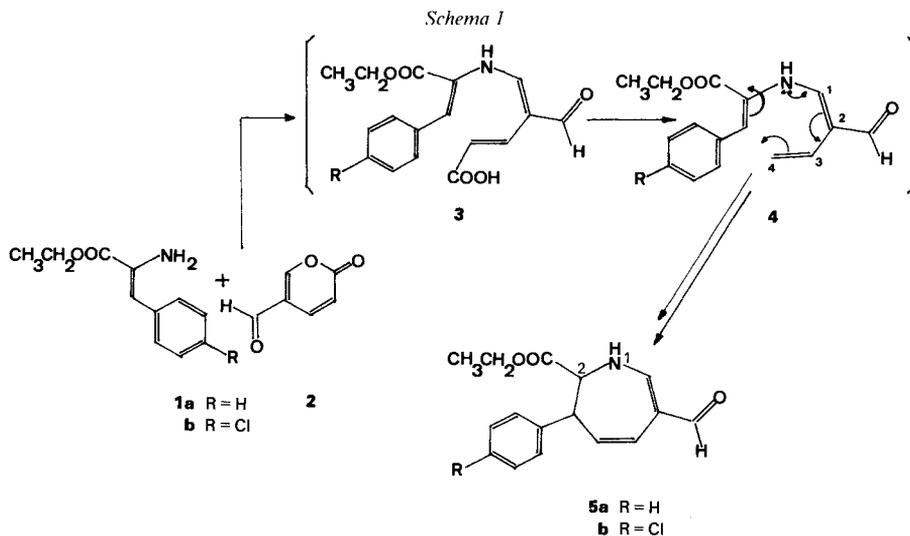
---

**1. Einleitung.** – Die Azepine, obwohl lange bekannt [1], haben erst in den 60er Jahren einen grossen Aufschwung verzeichnet, nachdem entdeckt wurde, dass unter ihnen wertvolle Pharmazeutika, vor allem Tranquilizer, Antidepressiva und andere psychotrope Pharmaka aus der Benzodiazepin bzw. Dibenzazepin-Klasse, zu finden sind.

Entsprechend der wachsenden Bedeutung dieser Substanzklasse ist die Zahl der Methoden zur Azepin-Synthese in einem solchen Ausmass angewachsen, dass hier nur auf einige neuere Monographien verwiesen wird [2]. Im vorliegenden Beitrag wird eine neue Azepin-Synthese präsentiert, die in einer Eintopf-Reaktion einen 2*H*-Pyran-2-on-Ring in einen Azepin-Ring umwandelt.

**2. Ergebnisse.** – Das aus Cumalinaldehyd (**2**) bzw. Cumalinsäure-methylester (**8**) und einem sekundären aliphatischen Amin leicht erhältliche 1-Aminobuta-1,3-dien-Derivat, das zusätzlich in 2-Stellung eine Formyl- bzw. Ester-Gruppe trägt, hat sich als ein sehr reaktives Zwischenprodukt erwiesen. Diese Reaktivität beruht auf den stark elektrophilen Eigenschaften der Stellungen 1 und 3, die in unseren früheren Untersuchungen zu einer neuen 5-Vinylpyrimidin- [3] und 1,4-Dihydropyridin-Synthese [4] geführt haben. Angesichts dieser Elektrophilie war zu erwarten, dass andererseits die Stellung 4 des 1-Aminobuta-1,3-dien-Derivates stark nucleophile Eigenschaften besitzt [5]. Somit sollte sich eine Molekel, die gleichzeitig eine solche 1-Aminobutadien-Struktur und eine elektrophile Stelle im richtigen Abstand aufweist, zu einem Azepin-Ring schliessen lassen. Diese Vorstellung erwies sich als richtig.

Wenn der 2-Amino-3-arylacrylsäure-ethylester (**1**) mit Cumalinaldehyd (**2**) in MeOH bei Raumtemperatur umgesetzt wird (*Schema 1*), tritt zuerst wie bei jedem ausreichend basischen primären oder sekundären Amin die übliche Reaktionsfolge ein: Der 2*H*-Pyran-2-on-Ring wird unter Entstehung der 5-Aminopentadiensäure **3** geöffnet, die sich spontan zum 1-Aminobutadien **4** decarboxyliert. Letzteres stabilisiert sich dann durch Cyclisierung zum Azepin **5**. Die zu dieser Synthese nötigen Verbindungen **1a** und **1b** lassen sich durch katalytische Hydrierung aus einem entsprechenden Ethyl-2-azido-3-

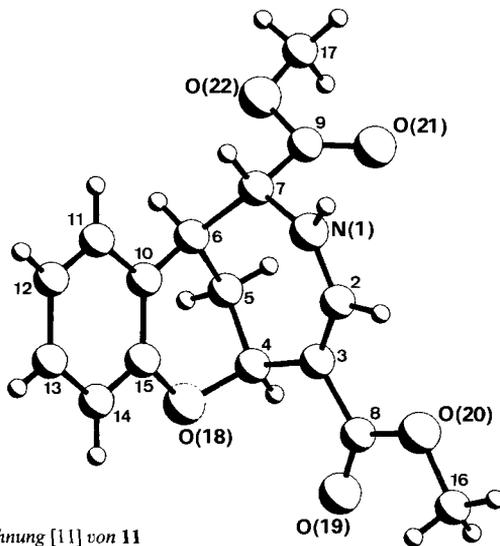
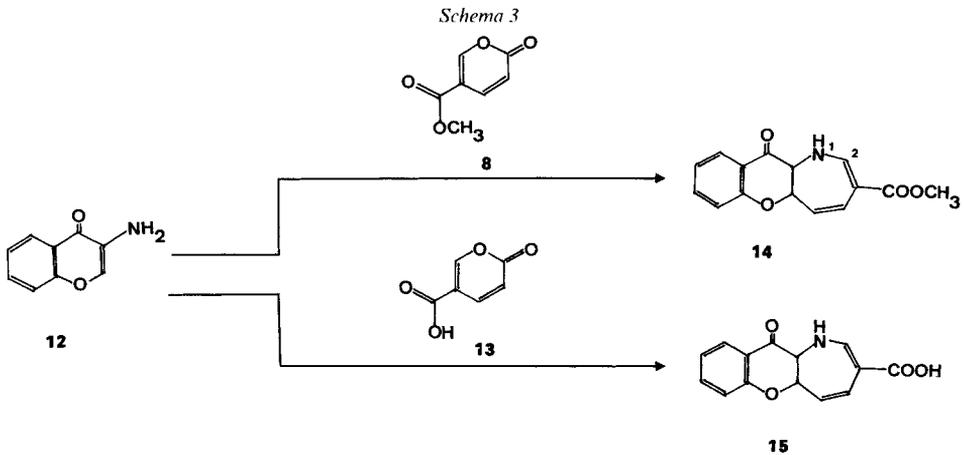


a) Willkürliche Numerierung der C- und N-Atome

arylprop-2-enoat herstellen. Dieses Verfahren ist einfacher und verläuft mit besseren Ausbeuten als die in [6] beschriebene Al-Amalgam-Reduktion.

Das 3-Aminocumarin (**6**), das formell auch ein 2-Aminoacryl-Derivat ist, reagiert in gleicher Weise mit Cumalinsäure-methylester (**8**) zum Azepin **11** (*Schema 2*). Zwei Mechanismus-Varianten sind denkbar: Entweder reagiert **6** mit **8** zu **9**, dessen Lacton-Ring durch Methanolyse zu **10** geöffnet wird, oder es erfolgt zuerst Methanolyse ( $\rightarrow$ ) gefolgt von Reaktion mit **8**. Das Zwischenprodukt **10** lässt sich nach dem Auskristallisieren von **11** aus den Mutterlaugen chromatographisch isolieren. Die intramolekulare Addition  $10 \rightarrow 11$  steht im Einklang mit der oben erwähnten Elektrophilie von C(3) der 1-Aminobutadien-Einheit (*Schema 1*).

Der Methylester **8** bzw. die Cumalinsäure (**13**) reagieren mit dem 3-Aminochromenon **12** in der gleichen Weise zu **14** bzw. **15** (*Schema 3*).



Figur. PLUTO-Zeichnung [11] von **11**

**3. Struktur der Azepin-Derivate.** – Da mit NMR-Spektroskopie die Bestimmung der Konfiguration der Azepin-Derivate nicht möglich ist, wurde von **11** eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Die *Figur* zeigt eine räumliche Darstellung [11] des Moleküls (Numerierung der Atome, s. *Schema 2*). In den *Tab. 1* und *2* sind die Atomkoordinaten und die Bindungslängen der Nicht-H-Atome zusammengestellt. Innerhalb der Messge-

Tab. 1. Atomkoordinaten in **11**

Atom	x	y	z	Atom	x	y	z
N(1)	0,6631(4)	0,0344(4)	-0,1596(3)	O(21)	0,5159(4)	-0,1263(4)	-0,2612(4)
C(2)	0,7539(5)	-0,0198(4)	-0,0988(4)	O(22)	0,3158(4)	-0,0510(3)	-0,2172(3)
C(3)	0,7441(4)	-0,0703(4)	-0,0001(4)	H(23)	0,696(6)	0,070(5)	-0,222(5)
C(4)	0,6240(5)	-0,0776(4)	0,0744(3)	H(24)	0,435(6)	0,255(5)	-0,059(4)
C(5)	0,4810(4)	-0,0723(4)	0,0236(4)	H(25)	0,524(6)	0,403(5)	0,038(5)
C(6)	0,4591(5)	0,0393(4)	-0,0339(3)	H(26)	0,656(6)	0,368(5)	0,196(5)
C(7)	0,5132(5)	0,0388(4)	-0,1504(3)	H(27)	0,710(6)	0,187(5)	0,244(5)
C(8)	0,8710(5)	-0,1137(4)	0,0465(3)	H(28)	0,631(7)	-0,149(5)	0,113(5)
C(9)	0,4530(5)	-0,0570(5)	-0,2149(4)	H(29)	0,843(6)	-0,025(5)	-0,133(5)
C(10)	0,5194(5)	0,1326(4)	0,0294(3)	H(30)	0,487(7)	0,111(5)	-0,185(5)
C(11)	0,4891(5)	0,2422(5)	0,0021(5)	H(31)	0,358(6)	0,053(5)	-0,037(5)
C(12)	0,5417(6)	0,3294(4)	0,0610(5)	H(32)	0,418(6)	-0,078(5)	0,082(5)
C(13)	0,6246(6)	0,3082(4)	0,1529(5)	H(33)	0,470(6)	-0,134(5)	-0,029(5)
C(14)	0,6555(5)	0,2000(4)	0,1808(4)	H(34)	1,185(6)	-0,136(5)	-0,028(5)
C(15)	0,6033(5)	0,1141(4)	0,1198(3)	H(35)	1,136(6)	-0,085(5)	0,083(5)
C(16)	1,1150(5)	-0,1368(5)	0,0295(5)	H(36)	1,112(7)	-0,207(5)	0,063(4)
C(17)	0,2449(6)	-0,1372(5)	-0,2777(5)	H(37)	0,149(6)	-0,126(5)	-0,272(5)
O(18)	0,6343(3)	0,0099(2)	0,1554(2)	H(38)	0,270(6)	-0,133(5)	-0,355(5)
O(19)	0,8805(4)	-0,1481(3)	0,1370(3)	H(39)	0,266(6)	-0,209(5)	-0,248(5)
O(20)	0,9824(3)	-0,1119(3)	-0,0197(3)				

Tab. 2. Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] in **11**

N(1)–C(2)	1,335(6)	C(9)–O(22)	1,334(6)
N(1)–C(7)	1,461(6)	C(10)–C(11)	1,404(7)
N(1)–H(23)	0,94(6)	C(10)–C(15)	1,407(6)
C(2)–C(3)	1,376(6)	C(11)–C(12)	1,385(8)
C(2)–H(29)	0,97(6)	C(11)–H(24)	0,94(6)
C(3)–C(4)	1,491(6)	C(12)–C(13)	1,421(8)
C(3)–C(8)	1,460(6)	C(12)–H(25)	0,95(6)
C(4)–C(5)	1,527(6)	C(13)–C(14)	1,391(7)
C(4)–O(18)	1,467(5)	C(13)–H(26)	0,95(6)
C(4)–H(28)	1,00(6)	C(14)–C(15)	1,385(7)
C(5)–C(6)	1,546(7)	C(14)–H(27)	0,96(6)
C(5)–H(32)	0,96(6)	C(15)–O(18)	1,374(5)
C(5)–H(33)	1,01(6)	C(16)–O(20)	1,458(6)
C(6)–C(7)	1,541(6)	C(16)–H(34)	0,98(6)
C(6)–C(10)	1,499(6)	C(16)–H(35)	0,94(6)
C(6)–H(31)	1,00(6)	C(16)–H(36)	0,95(6)
C(7)–C(9)	1,530(7)	C(17)–O(22)	1,462(7)
C(7)–H(30)	1,01(6)	C(17)–H(37)	0,95(6)
C(8)–O(19)	1,203(5)	C(17)–H(38)	0,99(6)
C(8)–O(20)	1,359(5)	C(17)–H(39)	0,97(6)
C(9)–O(21)	1,188(7)		

nauigkeit entsprechen die Abstände den erwarteten Werten. Die Bindung N(1)–C(2) bildet zur Doppelbindungsebene C(2)=C(3) einen Winkel von 9°. Damit ist auch der Abstand N(1)–C(2) mit 1,335 Å gegenüber einer (C–N)-Bindung verkürzt, und C(2)=C(3) von 1,376 Å liegt zwischen einer aromatischen Bindungslänge und einer isolierten (C=C)-Bindungslänge. Die Ester-Gruppe an C(3) bildet zur Doppelbindungsebene C(4),C(8),C(2),N(1),C(8) einen Winkel von 6,6°

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Das 2-Oxo-2H-pyran-5-carbaldehyd (**2**) [7], Ethyl-2-azido-3-arylprop-2-enoat [8], 3-Amino-4H-[1]benzopyran-4-on (3-Aminochromenon; **12**) [9] und 3-Amino-2H-[1]benzopyran-2-on (3-Aminocumarin; **6**) [10] werden analog den beschriebenen Verfahren hergestellt. Schmp.: Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli*, nicht korrigiert. NMR-Spektren: AM-360-Spektrometer (Fa. *Bruker*) bei RT.

*Röntgenstrukturanalyse von 11.* Kristalldaten: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>, Kristallsystem orthorhombisch, Raumgruppe P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, Zellkonstanten *a* = 9,708(3), *b* = 12,140(4), *c* = 12,437(4) Å, *Z* = 4. Im Bereich 2θ < 67° werden auf einem *Philips-PW-1100*-Diffraktometer 2435 Reflexe vermessen (MoKα Strahlung, Graphit-Monochromator). Daraus resultieren nach der Datenreduktion 1730 signifikante Intensitäten (*I* > 2σ(*I*)). Die Struktur wird mit direkten Methoden gelöst (SDP MULTAN 82) [12]. Blockdiagonale Verfeinerungen nach der Methode der kleinsten Quadrate mit anisotropen Temperaturfaktoren der 22 Nicht-H-Atome konvergieren bei *R* = 0,072. Alle 17 H-Atome können in einer Differenz-Fourier-Synthese lokalisiert werden. Die Berücksichtigung aller Atome in den Rechnungen verbessert den *R*-Faktor auf 0,039.

*Ethyl-2-amino-3-phenylprop-2-enoat (1a).* Eine Lsg. von 22,56 g (0,104 mol) Ethyl-2-azido-3-phenyl-prop-2-enoat und 2,3 g *Lindlar*-Katalysator in 460 ml EtOH wird bei RT. bis zum Verschwinden des Eduktes (DC) hydriert (ca. 4,5 h). Der Katalysator wird über *Hyflo* abgesaugt, mit EtOH nachgewaschen und das Filtrat bei 50°/14 Torr eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit je 4mal 50 ml Petrolether bei 50° digeriert. Eindampfen der Lsg. ergibt 14,37 g (72,39%) **1a**. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,37 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,20 (*m*, 2 H); 4,29 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,45 (*s*, 1 H); 7,04–7,50 (*m*, 5 H). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (191,23): C 69,09, H 6,86, N 7,33; gef.: C 68,82, H 7,01, N 7,32.

*Ethyl-2-amino-3-(4-chlorophenyl)prop-2-enoat (1b).* Analog der Vorschrift für **1a** werden 12,8 g (0,051 mol) Ethyl-2-azido-3-(4-chlorophenyl)prop-2-enoat und 1,3 g *Lindlar*-Katalysator in 130 ml EtOH hydriert. Das Rohprodukt wird über Silicagel chromatographiert (CHCl<sub>3</sub>): 9,21 g (80,23%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,30 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,15 (*m*, 2 H); 4,21 (*q*, *J* = 8, 2 H); 7,23 (*m*, 4 H). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub> (225,68): C 58,54, H 5,36, N 6,21, Cl 15,71; gef.: C 58,45, H 5,35, N 5,93, Cl 15,88.

*Ethyl-6-formyl-2,3-dihydro-3-phenyl-1H-azepin-2-carboxylat (5a).* Eine Lsg. von 3,1 g (0,025 mol) **2** in 50 ml MeOH wird mit 5,40 g (0,025 mol) **1a** in 15 ml MeOH vermischt und über Nacht bei 25° gerührt. Nach Eindampfen bei 50°/15 Torr wird der Rückstand über eine Silicagel-Säule chromatographiert (CHCl<sub>3</sub>/Aceton 9:1) und das so erhaltene kristalline Produkt mit Et<sub>2</sub>O gewaschen; 2,9 g (42,34%). Schmp. 118–120°. <sup>1</sup>H-NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 9,01 (*s*, CHO); 8,12 (*d*, *J* = 6,5, NH); ca. 7,2 (2 H<sub>m</sub>, H<sub>p</sub> von Ph); ca. 7,2 (*d*, *J* = 6,5, H–C(7)); 6,93 (2 H<sub>o</sub> von Ph); 6,58 (*d*, *J* = 11,5, H–C(5)); 5,91 (*dd*, *J* = 11,5, 7,9, H–C(4)); 4,46 (*d*, *J* = 7,9, H–C(3)); 4,31 (*s*, H–C(2)); 4,21 (*q*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,28 (*t*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 188,4 (CHO); 169,1 (COOEt); 154,3 (C(7)); 139,5 (C(1')); 128,4, 128,0 (C(2'), C(3'), C(5'), C(6')); 126,9 (C(4')); 125,7, 121,5 (C(4), C(5)); 112,7 (C(6)); 61,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 60,8 (C(2)); 51,5 (C(3)); 13,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (269,30): C 70,85, H 6,27, N 5,17, O 17,71; gef.: C 70,84, H 6,33, N 5,24, O 17,94.

*Ethyl-3-(4-chlorophenyl)-6-formyl-2,3-dihydro-1H-azepin-2-carboxylat (5b).* Eine Lsg. von 1,02 g (0,0082 mol) **2** in 17 ml MeOH wird mit einer Lsg. von 1,85 g (0,0082 mol) **1b** versetzt, 15 h bei RT. gerührt und dann zur Trockne eingedampft. Der Destillationsrückstand wird über eine Silicagel-Säule chromatographiert (CHCl<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>CO 19:1) und der nach dem Eindampfen erhaltene kristalline Rückstand mit Et<sub>2</sub>O gewaschen; 1,49 g (59,36%). Schmp. 155–157°. <sup>1</sup>H-NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 9,01 (*d*, *J* = 1,0, CHO); 8,18 (*d*, *J* = 6,5, NH); 7,33 (2 H<sub>m</sub> von Ph); 7,25 (*dd*, *J* = 6,5, 1,4, H–C(7)); 6,93 (2 H<sub>o</sub> von Ph); 6,59 (*dd*, *J* = 1,4, 11,3, H–C(5)); 5,90 (*ddd*, *J* = 1,0, 11,3, 7,9, H–C(4)); 4,47 (*dd*, *J* = 7,9, 1,9, H–C(3)); 4,31 (*d*, *J* = 1,9, H–C(2)); 4,21 (*q*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,28 (*t*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>H-NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 188,5 (CHO); 169,0 (COOEt); 154,4 (C(7)); 138,5 (C(1')); 131,7 (C(4')); 130,2, 128,0 (C(2'), C(3'), C(5'), C(6')); 125,2, 122,0 (C(4), C(5)); 112,7 (C(6)); 61,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 60,7 (C(2)); 50,8 (C(3)); 13,9

( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$  (305,76): C 62,85, H 5,27, N 4,58, Cl 11,59; gef.: C 62,72, H 5,33, Cl 11,53, N 4,56.

*Dimethyl-2,5,6,7-tetrahydro-2,7-methano-1,5-benzoxazin-3,6-dicarboxylat (11) und Dimethyl-2,3-dihydro-3-(2'-hydroxyphenyl)-1H-azepin-2,6-dicarboxylat (10)*. Ein Gemisch von 98,47 g (0,61 mol) **6** und 94,19 g (0,61 mol) Cumalinsäure-methylester (**8**) in 800 ml MeOH wird 160 h zum Rückfluss erhitzt und dann auf 0–5° abgekühlt. Der auskristallisierte Anteil wird abgesaugt und mit MeOH nachgewaschen. Die Mutterlauge wird zur Trockne eingedampft. Aus dem dickflüssigen Material scheidet sich innerhalb von 10 Tagen eine zweite Portion Produkt aus, die sich nach Zusatz von  $\text{Et}_2\text{O}$  gut abnutschen lässt. Durch dreifache Wiederholung dieser Operation werden insgesamt 74,36 g (40,12%) **11** erhalten. Schmp. 182–183°.  $^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 7,47 (*d*,  $J = 8,5$ , H–C(4)); 7,12 (*dd*,  $J = 8,5$ , 4,0 NH); 5,43 (*d*,  $J = 5,0$ , H–C(2)); 4,75 (*t*,  $J = 4,0$ , H–C(6)); 3,68 (*dd*,  $J = 4,0$ , 6,9, H–C(7)); 2,37 (*ddd*,  $J = 14,8$ , 6,9, 5,0, 1 H,  $\text{CH}_2$ –C(2)); 1,78 (*d*,  $J = 14,8$ , 1 H,  $\text{CH}_2$ –C(2)); 3,74, 3,58 (2  $\text{COOCH}_3$ ); 7,32 (H–C(8)); 6,83 (H–C(9)); 7,04 (H–C(10)); 6,65 (H–C(11)).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 171,1 ( $\text{CH}_3\text{OOC}$ –C(6)); 168,9 ( $\text{CH}_3\text{OOC}$ –C(3)); 154,4 (C(11a)); 147,2 (C(4)); 129,0, 127,6 (C(8), C(10)); 120,9 (C(7a)); 119,9 (C(9)); 117,5 (C(11)); 97,7 (C(3)); 68,7 (C(2)); 62,9 (C(6)); 52,3 ( $\text{CH}_3\text{OOC}$ –C(3)); 50,7 ( $\text{CH}_3\text{OOC}$ –C(6)); 31,4 (C(7)); 27,4 ( $\text{CH}_2$ –C(2)). Anal. ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  (303,31): C 63,36, H 5,65, N 4,62, O 26,38; gef.: C 63,20, H 5,58, N 4,63, O 26,56.

Von den zuletzt erhaltenen öligen Mutterlauge-Rückständen werden über Silicagel chromatographiert ( $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$  8:2): 3,25 g **10** als Schaum.  $^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ): 7,69 (*dd*,  $J = 7,5$ , 1,5 H–C(7)); 6,81 (*dd*,  $J = 11,5$ , 1,5 H–C(5)); 5,64 (*dd*,  $J = 11,5$ , 8,0, H–C(4)); 4,86 (*dd*,  $J = 8,0$ , 2,0, H–C(3)); 4,82 (*d*,  $J = 2,0$ , H–C(2)).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 170,9, 170,1 (2  $\text{COOCH}_3$ ); 153,6 (C(2')); 146,2 (C(7)); 129,8 (C(1')); 126,0, 123 (C(4), C(5)); 100,5 (C(6)); 59,9 (C(2)); 52,6, 51,4 (2  $\text{COOCH}_3$ ); 45,2 (C(3)); 127,9, 127,3 (C(4'), C(6')); 119,7 (C(5')); 115,2 (C(3')).

Nach mehrmonatigem Stehen oder besser durch Heizen der Mutterlauge ohne Lsgm. auf 100° wird durch Cyclisierung von **10** ein weiterer Anteil an **11** gewonnen.

*Methyl-1,5a,11,11a-tetrahydro-11-oxobenzof[5,6]pyrano[3,2-b]azepin-3-carboxylat (14)*. Eine Lsg. von 7,65 g (0,05 mol) **8** in 14 ml MeOH wird mit einer Lsg. von 8 g (0,05 mol) **12** in 28 ml MeOH vermischt ( $\text{CO}_2$ -Entwicklung). Es entsteht eine dicke gelbe Suspension, die nach 2 h auf 0° abgekühlt, abgesaugt und mit MeOH nachgewaschen wird: 10,99 g (81,65%). Schmp. 167–168°.  $^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 7,96 (*dd*,  $J = 7,9$ , 2,0, NH); 7,79 (*dd*,  $J = 7,9$ , 1,5, H–C(2)); 6,60 (*ddd*,  $J = 12,3$ , 2,5, 1,5, H–C(4)); 5,59 (*dd*,  $J = 12,3$ , 2,0, H–C(5)); 5,08 (*ddd*,  $J = 9,4$ , 2,5, 2,0, H–C(5a)); 4,35 (*dd*,  $J = 9,4$ , 2,0, H–C(11a)); 3,63 (*s*,  $\text{CH}_3$ ); 7,85 (H–C(10)); 7,64 (H–C(8)); 7,14 (H–C(9)); 7,10 (H–C(7)).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 188,9 (C(11)); 167,8 ( $\text{COOCH}_3$ ); 160,9 (C(6a)); 145,0 (C(2)); 136,8 (C(8)); 126,8 (C(10)); 122,7, 120,2 (C(4), C(5)); 121,7 (C(9)); 118,4 (C(10a)); 117,7 (C(7)); 97,3 (C(3)); 76,6 (C(5a)); 59,8 (C(11a)); 50,9 ( $\text{CH}_3$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  (271,27): C 66,42, H 4,83, N 5,16; gef.: C 66,42, H 4,95, N 5,25.

*1,5a,11,11a-Tetrahydro-11-oxobenzof[5,6]pyrano[3,2-b]azepin-3-carbonsäure (15)*. Eine Lsg. von 0,28 g (0,002 mol) Cumalinsäure (**13**) und 0,32 g (0,002 mol) **12** wird in 1,2 ml heissem MeOH gelöst und 2 h gerührt. Die entstandene gelbe Suspension wird noch 1 h zum Rückfluss geheizt, abgekühlt, abgesaugt, mit MeOH nachgewaschen und das erhaltene Produkt bei 80° getrocknet: 0,27 g (52,9%). Schmp. 188–189° (Zers.).  $^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 11,5 (*s*,  $\text{COOCH}_3$ ); 7,82 (*dd*,  $J = 7,9$ , 1,5, NH); 7,78 (*dd*,  $J = 7,9$ , 1,5, H–C(2)); 6,60 (*ddd*,  $J = 12,3$ , 2,5, 1,0, H–C(4)); 5,56 (*dd*,  $J = 12,3$ , 2,0, H–C(5)); 5,07 (*ddd*,  $J = 9,4$ , 2,5, 2,0, H–C(5a)); 4,32 (*dd*,  $J = 9,4$ , 1,5, H–C(11a)).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 189,0 (C(11)); 168,9 ( $\text{COOCH}_3$ ); 160,9 (C(6a)); 145,9 (C(2)); 136,8 (C(8)); 126,8 (C(10)); 123,2, 119,8 (C(4), C(5)); 121,7 (C(9)); 118,4 (C(10a)); 117,7 (C(7)); 97,9 (C(3)); 76,7 (C(5a)); 59,7 (C(11a)). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (257,25): C 65,37, H 4,31, N 5,44, O 24,88; gef.: C 65,58, H 4,33, N 5,57, O 25,18.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) V. Prelog, R. Seiwerth, *Chem. Ber.* **1939**, *72*, 1638; b) R. Scholl, J. Müller, *ibid.* **1931**, *64*, 639; c) H. Underwood, E. Kochmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2069; d) L. Irrera, *Gazz. Chim. Ital.* **1935**, *65*, 464; e) A. Glusckke, S. Glotzky, J. Huang, G. Irmisch, E. Laves, O. Schrader, G. Stier, *Chem. Ber.* **1930**, *63B*, 1308.
- [2] a) A. Weissberger, E. Taylor, 'Heterocyclic Compounds, Azeptines', John Wiley & Sons, New York, 1984, Vol. 43, Part 1; b) A. R. Katritzky, C. W. Rees, 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol. 3, S. 491–546.
- [3] V. Kvita, *Synthesis* **1986**, 786; V. Kvita, J. Kaschig, *Ciba-Geigy AG*, EP-A 0069 053, 1983 (*CA*: **1983**, *98*, 161, 297).
- [4] V. Kvita, H. Sauter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 790.
- [5] I. Fleming, 'Frontier Orbitals and Organic Reactions', J. Wiley & Sons, New York, 1976, S. 121–127.
- [6] Sh. Chung-Gi, Y. Yasuchika, Y. Yuji, *Chem. Lett.* **1976**, 1095.
- [7] J. T. Kurek, G. J. Vogel, *Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 275.
- [8] H. Helmetsberger, D. Knittel, *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 194.
- [9] G. J. P. Becker, G. P. Ellis, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 719.
- [10] L. Reppel, W. Schmollack, *Arch. Pharm.* **1963**, *296*, 365.
- [11] W. D. S. Motherwell, W. Clegg, PLUTO, Program for Blotting Molecular and Crystal Structures, University of Cambridge, England, 1978.
- [12] *Enraf-Nonius*, Structure Determination Package, Delft, 1987; P. Main, S. J. Fiske, S. E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J. P. Declercq, M. M. Woolfson, MULTAN82, A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data, University of York, England and Louvain, Belgium, 1980.