

103. Zur Synthese von Derivaten des Pyrido[1,2-*a*]azepins

von Wolfram Maier und Wolfgang Eberbach*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität, Albertstrasse 21, D-7800 Freiburg

und Hans Fritz

Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

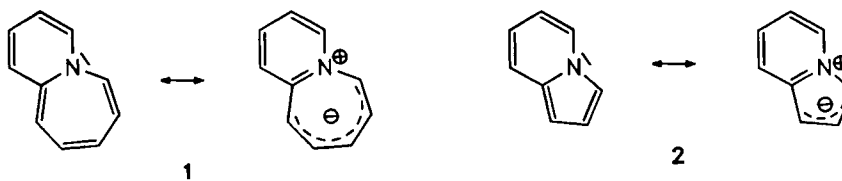
Prof. Horst Prinzbach zum 60. Geburtstag gewidmet

(28. V. 91)

On the Synthesis of Derivatives of Pyrido[1,2-*a*]azepine

The conjugated pyridinium ylides of type **4** undergo 8π -electrocyclisation affording the heterobicyclic allenes **5** which, in the presence of H_2O and H_2O_2 , are subsequently transformed into the substituted pyrido[1,2-*a*]azepinones **6**, a novel heterocyclic system. The chemical behaviour of **6a, b** is dominated by cleavage of the lactam bond and subsequent reaction to pyridine and isoquinoline derivatives, respectively; e.g. reaction of **6a, b** with 4,5-dihydro-4-methyl-3*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione affords the cycloadducts **11** and **12** almost quantitatively. The successful transformation of **6b** into **15** is described, the latter being the first representative of the presently unknown, potentially antiaromatic pyrido[1,2-*a*]azepine (**1**).

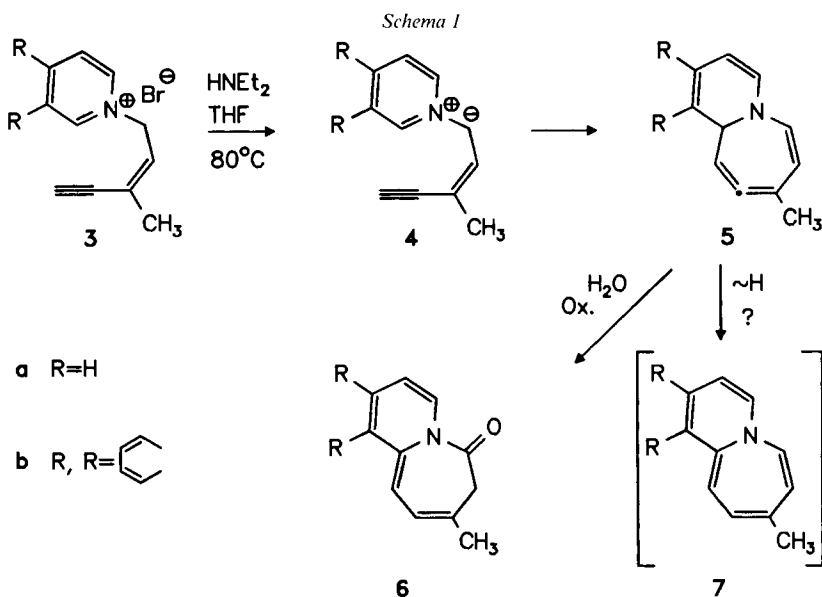
Einführung. – Unter den Monobenzazepinen sind nur die 2,3-, 3,4-¹⁾ und 4,5-anellierten Isomere bekannt [1]. 1,2-Benzazepin (korrekt: Pyrido[1,2-*a*]azepin; **1**) wurde lediglich in Sonderfällen als Strukturelement höherverbrückter Systeme beschrieben [2]. Eine von Fozard und Jones für ein Derivat von **1** [3] zunächst vorgenommene Strukturzuordnung musste später korrigiert werden [4].



Als das nächst höhere Vinyloge des Indolizins ist **1** ein potentiell antiaromatisches 12π -System, dessen planarer Pyridinium-ylid-Struktur aus diesem Grund eine geringere Bedeutung zukommen sollte als im Falle des Indolizins **2** [5]. Im Gegensatz zu den isomeren Benzazepinen [6] liegen für **1** noch keine Rechnungen über Betrag und Vorzeichen der Resonanzstabilisierungsenergie vor.

¹⁾ Vom 3,4-Benzazepin liegen nur Derivate der Doppelbindungsisomeren mit aromatischem Benzol-Ring vor.

Ergebnisse. – Im Rahmen unserer Arbeiten über präparative Anwendungen dipolarer 8π -Elektrocyclisierungen [7] haben wir einen Weg zu Derivaten von **1** untersucht, bei dem der Aufbau des Aza-bicyclus über eine Ringschluss-Reaktion des konjugierten Pyridinium-ylids **4** erfolgt (*Schema 1*). Dabei wurde erwartet, dass das primär gebildete Cycloallen **5**²⁾ unter Basenkatalyse zu dem Pyridoazepin **7** reagiert. Bei der Freisetzung der Ylide **4a,b** in reinem THF mit Et₂NH als Base entstand jedoch ein komplexes Produktgemisch, in dem **7a** bzw. **7b** eindeutig nicht enthalten ist. Führt man die Reaktion aber in Gegenwart von H₂O und H₂O₂ (als Oxidationsmittel) durch, dann isoliert man das Pyrido[1,2-*a*]azepin-6-on **6a** und das entsprechende Isochinoazepinon-Derivat **6b**³⁾ in 50 bzw. 55% Ausbeute⁴⁾. Die beiden ungesättigten Systeme sind strukturell eng mit der Klasse der Titelverbindung **1** verwandt und bisher ebenfalls nicht beschrieben worden.



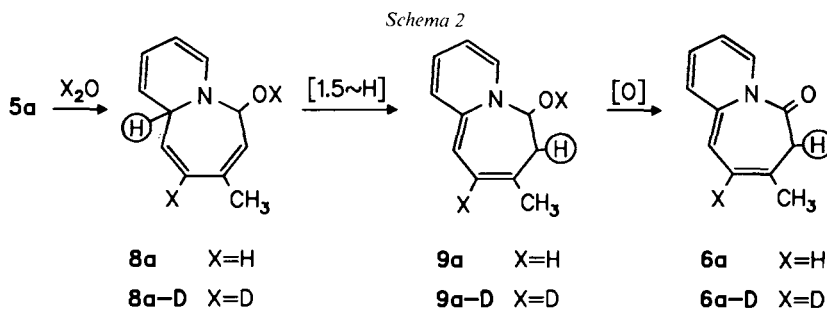
Die Azepinone **6a** und **6b** sind kristalline Substanzen, deren NMR-Spektren infolge Linienverbreiterung auf ein langsames Gleichgewicht zweier bevorzugter Konformationen hinweisen. Die ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmten Koaleszenztemperaturen bei –20° (**6a**: $\Delta G^\ddagger = 11.1$ kcal/mol) bzw. +22° (**6b**: $\Delta G^\ddagger = 13.5$ kcal/mol) sind erwartungsgemäss höher als im Falle des einfachen Azepin-2-ons [9] (–90°, $\Delta G^\ddagger = 8.5$ kcal/mol). Bei den Elektronenspektren fällt auf, dass **6a** entgegen der Erwartung (aber im Einklang mit der Farbigkeit: **6a** ist gelb, **6b** farblos) längerwellig absorbiert als das höher anellierte Isochinolin-Derivat **6b**⁵⁾.

²⁾ Für 8π -Elektrocyclisierungen von konjugierten 1,3-Dipolen mit terminaler Alkin-Gruppe sind Beispiele bekannt: [8].

³⁾ Der korrekte Name ist *Azepino[2,1-*a*]isochinolin-5-on*.

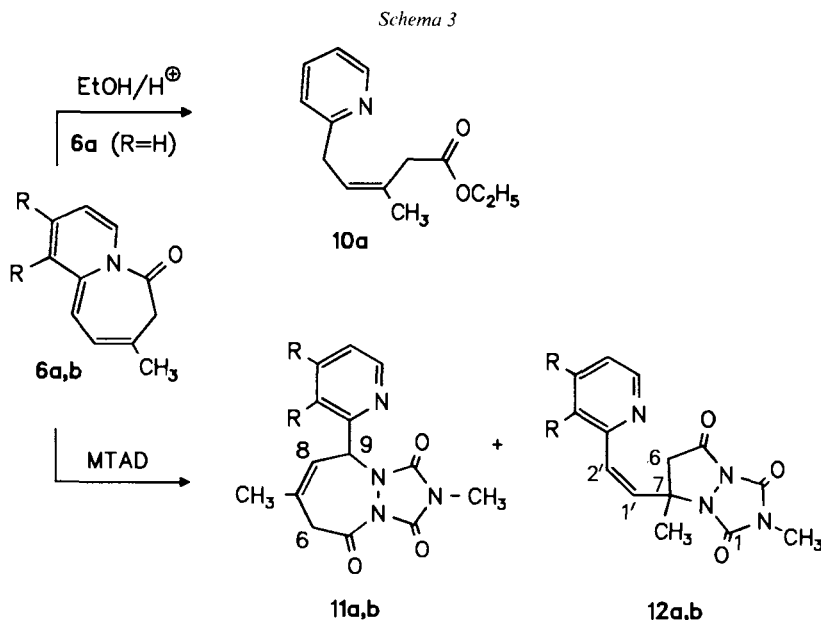
⁴⁾ Im Falle von **6b** werden zusätzlich zwei Nebenprodukte gebildet: 2-(3-Methylpent-2-en-4-ynyl)isochinolin-2-one (6%) und 1-Methylpyrrolo[2,1-*a*]isochinolin (2%).

⁵⁾ Das nicht-anellierte Azepin-2-on ist farblos: [10].



Der Bildungsweg für **6** lässt sich nicht über **7** als Intermediat deuten. (H/D)-Markierungsexperimente mit **3a** weisen auf eine Sequenz über **4a**, **5a** (1,7-Cyclisierung), **8a** (1,4-Addition von H₂O) und **9a** ((1,5-H)-Verschiebung) mit abschliessender Oxidation zu **6a** hin (Schema 2): Einerseits erfolgt in Gegenwart von D₂O ein quantitativer D-Einbau an C(9) (zu **6a-D**), andererseits ist die 1,5-Wanderung von \oplus (**8a** → **9a**) durch D-Markierung zweifelsfrei belegt⁶⁾.

Charakteristisch für die chemische Reaktivität von **6a, b** ist die ungewöhnlich leichte Spaltung der Lactam-Bindung unter Rückbildung des Pyridin- bzw. Isochinolin-Rings. Mit EtOH in Gegenwart katalytischer Mengen TsOH reagiert **6a** z. B. zum Ester **10a**; mit 4,5-Dihydro-4-methyl-3H-1,2,4-triazol-3,5-dion (MTAD) bilden sich mit **6a, b** ebenfalls

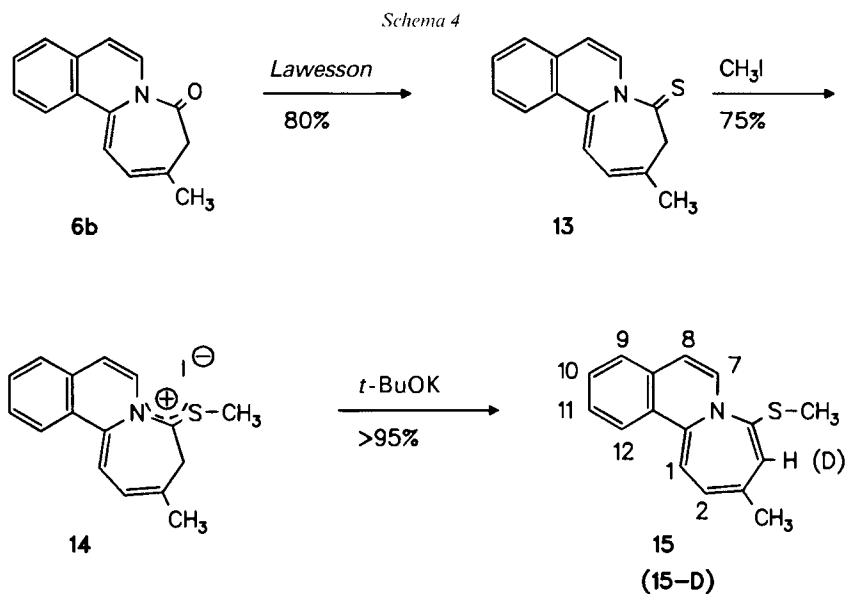


MTAD = 4,5-Dihydro-4-methyl-3H-1,2,4-triazol-3,5-dion.

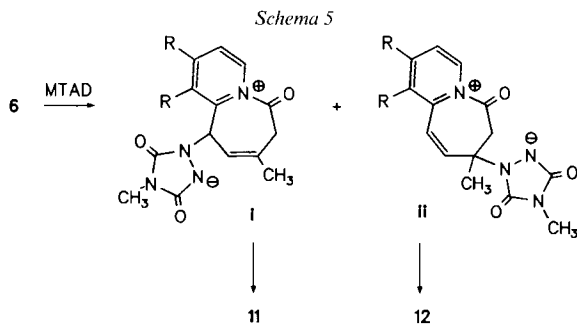
⁶⁾ Diese Information basiert auf Untersuchungen mit dem Pentadeuteriopyridinium-Derivat von **3a**.

bereits bei Raumtemperatur jeweils die beiden Cycloaddukte **11** und **12** im Verhältnis 3:1 (**a**) bzw. 7:1 (**b**)⁷⁾ (Schema 3).

Wegen der bevorzugten Lactam-Spaltung⁸⁾ blieben Versuche ohne Erfolg, die Azepinone **6** über eine Enol-Bildung in Derivate des angestrebten Pyrido[1,2-*a*]azepins **1** zu überführen⁹⁾. Als Alternative bot sich deshalb die Verwendung der entsprechenden Thio-lactame an. Die Umwandlung in die Schwefel-Verbindungen ist jedoch nur für **6b** gelungen, das einfache Pyridoazepinon **6a** reagiert selbst mit dem milden Lawesson-Reagenz nur unter Spaltung der Lactam-Bindung (Schema 4).



7) Die Entstehung von **11** und **12** lässt sich über eine elektrophile Addition von MTAD an **6** unter Bildung der Pyridinium-Zwitterionen **i** und **ii** deuten, welche anschliessend unter Öffnung der (CO–N)-Bindung rekombinieren.



8) Bei der photochemischen Anregung von **6b** ist die Lactamspaltung ebenfalls ein wichtiger Reaktionsweg; unter CO-Eliminierung wird hierbei 1-(3-Methylbuta-1,3-dienyl)isochinolin gebildet.

9) Auch mit dem Azepin-3-on ist eine Enolisierung nicht gelungen: [11].

Nach Methylierung des aus **6b** in 80% Ausbeute erhaltenen Thiolactams **13** setzt man das Sulfonium-Salz **14** mit *t*-BuOK als Base um. Schon bei der Zugabe erfolgt momentane Rotfärbung der etherischen Lösung, ein Indiz für die Bildung des anellierten Azepins **15**. Da die Deprotonierungsreaktion praktisch quantitativ verläuft, kann das Reaktionsprodukt direkt spektroskopisch analysiert werden. Die Instabilität des Heterocyclus **15**, der auch bei -20° nur wenige Stunden unzersetzt haltbar ist, hat bislang eine chromatographische Aufarbeitung oder Kristallisation verhindert. Beweisend für die Struktur von **15** ist neben der durch MS ermittelten Molmasse und den ^{13}C -NMR-Daten vor allem das ^1H -NMR-Spektrum, das vollständig zugeordnet ist (vgl. *Exper. Teil*). Dass von allen Ring-H-Atomen H–C(4) bei höchstem Feld absorbiert ($\delta = 4,88$), ist im Einklang mit dem Enamin- bzw. Keten-N,S-acetal-Strukturelement in **15**. Ein zusätzlicher chemischer Hinweis auf diese funktionelle Gruppe folgt aus dem Befund, dass in Gegenwart von D_2O erwartungsgemäss rascher (H/D)-Austausch an C(4) zu **15-D** stattfindet.

Das Elektronenspektrum von **15** weist ein längstwelliges Absorptionsmaximum bei 450 nm (Cyclohexan) bzw. 445 nm (MeCN) auf. Der sehr geringfügige Solvenseinfluss stützt die Vermutung, dass dipolare Strukturen nur unwesentlich zur Beschreibung des Grundzustands des Azepinoisochinolins **15** beitragen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmp.: Apparat *Tottoli* (Fa. *Büchi*); unkorrigiert. 'Flash'-Chromatographie: Kieselgel *ICN Silica 32-63* (60 Å); Aluminium-oxid *Woelm N-Super 1*, neutral, Aktivitätsstufe III. NMR-Spektren: *Varian EM 390* (90 MHz), *Bruker WM 250* (250 MHz), *Bruker WM 400* (400 MHz); TMS als interner Standard; *J* in Hz. MS: *Finnigan MAT 44S* (Ionisierungsenergie 70 eV).

Quarternierung von Pyridin und Isochinolin. Eine Lsg. von 1,6 g (*Z*)-1-Bromo-3-methylpent-3-en-1-in (10 mmol) und 0,79 g Pyridin bzw. 1,3 g Isochinolin (jeweils 10 mmol) in 20 ml MeCN wird bei RT. gerührt, wobei sich **3a** bzw. **3b** langsam als Feststoffe abscheiden. Nach 3 d wird die Kristallisation durch Zugabe von Et_2O vervollständigt und man erhält 2,27 g (95%) **3a** bzw. 2,7 g (93%) **3b** als farblose, hygroscopische Feststoffe.

1-[(Z)-3-Methylpent-2-en-4-ynyl]pyridinium-bromid (3a). Schmp. $139\text{--}140^\circ$ (MeCN/ Et_2O). ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): 9,47 (*m*, H–C(2), H–C(6)); 8,66 (*m*, H–C(4)); 8,24 (*m*, H–C(3), H–C(5)); 6,34 (*m*, H–C(2')); 5,76 (*d*, $J(1,2) = 7,5$, H–C(1')); 3,56 (*s*, H–C(5')); 2,00 (CH_3). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}$ (237,9): C 55,48, H 5,08, N 5,88; gef.: C 55,21, H 4,99, N 5,80.

2-[(Z)-3-Methyl-2-en-4-ynyl]isochinolinium-bromid (3b). Schmp. $150\text{--}151^\circ$ (MeCN/ Et_2O). ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): 11,14 (*s*, H–C(1)); 8,73 (*d*, $J(3,4) = 8,0$, H–C(3)); 8,59 (*m*, H–C(8)); 8,42 (*d*, $J(3,4) = 8,0$, H–C(4)); 8,15 (*m*, H–C(5), H–C(6)); 7,96 (*m*, H–C(7)); 6,39 (*m*, H–C(2')); 5,80 (*d*, $J(1',2') = 7,5$, H–C(1')); 3,56 (*s*, H–C(5')); 2,00 (CH_3). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}$ (287,9): C 62,52, H 4,90, N 4,86; gef.: C 62,25, H 4,72, N 5,10.

Umsetzung von 3a und 3b mit Base und H_2O_2 . Das Gemisch aus 240 mg **3a** bzw. 290 mg **3b** (jeweils 1,0 mmol) in 100 ml THF, 10 ml Et_2NH und 0,1 ml einer 30% wässr. H_2O_2 -Lsg. wird 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von H_2O und anschliessender Et_2O -Extraktion werden die vereinigten org. Extrakte getrocknet (MgSO_4) und der Solvensrückstand durch 'flash'-Chromatographie an Al_2O_3 (**6a**) bzw. SiO_2 (**6b**); jeweils Cyclohexan/ AcOEt 20/1) gereinigt: 95 mg (55%) **6a** als gelbe Kristalle bzw. 110 mg (50%) **6b** in Form farbloser Nadeln.

8-Methylpyrido[1,2-a]azepin-6(7H)-on (6a). Schmp. $46\text{--}47^\circ$ (Et_2O /Hexan). UV (MeCN): λ_{max} [nm] (ϵ) = 240 (12600), 315 (7600), 370 (4600). ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): 7,90 (*d*, $J(4,5) = 7,5$, H–C(4)); 6,66 (*d*, $J(1,2) = 9,0$, H–C(1)); 6,25 (*dd*, $J(2,3) = 5,5$, $J(1,2) = 9,0$, H–C(2)); 6,09 (*m*, $J(9,10) = 5,5$, $J(9,\text{CH}_3) = 1,5$, H–C(9)); 5,90 (*m*, $J(3,4) = 7,5$, $J(2,3) = 5,5$, H–C(3)); 5,81 (*d*, $J(9,10) = 5,5$, H–C(10)); 2,59 (2 H–C(7) (bei -70° : 3,26/1,70, *AB*, $J(7a,b) = 11$)); 2,04 (CH_3). ^{13}C -NMR (100,8 MHz, CDCl_3): 161,96 (C(6)); 136,10 (C(10a)); 129,09 (C(8)); 128,08 (C(4)); 127,22 (C(1)); 121,79 (C(2)); 121,36 (C(9)); 110,06 (C(10)); 108,07 (C(3)); 42,67 (C(7)); 23,23 (CH_3). EI-MS: ber.: 173,0840; gef.: 173,0834. Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ (173,1): C 76,28, H 6,40, N 8,09; gef.: C 75,53, H 6,37, N 8,08.

3-Methylazepino[2,1-a]isochinolin-5(4H)-on (6b). Schmp. 110° (Et₂O/Hexan). UV (MeCN): λ_{\max} [nm] (ϵ) = 222 (2100), 275 (3300), 340 (9400). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,77 (*d*, *J*(7,8) = 7,5, H-C(7)); 7,60 (*m*, *J*(11,12) = 7,5, H-C(12)); 7,4–7,2 (*m*, H-C(9), H-C(10), H-C(11)); 6,37 (*m*, *J*(1,2) = 5,5, H-C(1)); 6,24 (*d*, *J*(7,8) = 7,5, H-C(8)); 6,17 (*m*, *J*(1,2) = 5,5, *J*(1,CH₃) = 1,5, H-C(2)); 3,3–2,4 (br., 2 H-C(4) (bei –31°: 3,31/2,33, *AB*, *J*(4a,b) = 11)); 2,10 (CH₃). Anal. ber. für C₁₅H₁₃NO (223,3): C 80,69, H 5,87, N 6,27; gef.: C 80,60, H 5,91, N 6,17.

3-Methyl-5-(pyridin-2'-yl)pent-3-ensäure-ethylester (10a). Zu 173 mg (1 mmol) **6a** in 30 ml EtOH gibt man eine Spatelspitze TsOH und rührt 12 h bei RT. Nach Entfernen des Lsgm. gibt man ges. NaHCO₃-Lsg. zu, extrahiert mit Et₂O und trocknet die org. Extrakte (MgSO₄). Nach 'flash'-Chromatographie des Solvensrückstandes an Kieselgel (Cyclohexan/AcOEt) erhält man 186 mg (85%) **10a** als farbloses Öl. IR (CCl₄): 2990, 2920, 1740, 1590, 1470, 1440, 1370, 1300, 1250, 1150, 1030. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,51 (*m*, H-C(6')); 7,60 (*m*, H-C(4')); 7,18 (*m*, H-C(3')); 7,10 (*m*, H-C(5')); 5,68 (*t*, *J*(4,5) = 7, H-C(4)); 4,14 (*q*, *J* = 7,5, CH₂O); 3,60 (*d*, *J*(4,5) = 7, 2 H-C(5)); 3,17 (*s*, 2 H-C(2)); 1,84 (*s*, CH₃); 1,26 (*t*, *J* = 7,5, CH₃CH₂). EI-MS: 219 (2, *M*⁺), 174 (12), 146 (37), 132 (100).

Umsetzung von 6a und 6b mit 4,5-Dihydro-4-methyl-3H-1,2,4-triazol-3,5-dion (MTAD). Zu einer Lsg. von 173 mg **6a** bzw. 223 mg **6b** (jeweils 1 mmol) in 20 ml Aceton gibt man bei RT. unter Rühren 113 mg (1 mmol) MTAD zu. Nach 5 (**6a**) bzw. 20 min (**6b**) entfernt man das Lsgm. i.V. Nach ¹H-NMR-Analyse bestehen die Rohgemische praktisch quantitativ aus **11a/12a** 3:1 bzw. **11b/12b** 7:1. Verbindungen **11a** und **11b** erhält man in reiner Form durch Kristallisation aus EtOH; **12a** und **12b** können aus der Mutterlauge durch wiederholte 'flash'-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/AcOEt 1:1) angereichert werden.

2,3,5,6-Tetrahydro-2,7-dimethyl-9-(pyridin-2-yl)[1,2,4]triazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1,3,5(1H,9H)-trion (11a). Ausbeute: 146 mg (51%). Farblose Kristalle. Schmp.: 155° (EtOH). IR (KBr): 2990, 1810, 1750, 1590, 1450, 1280. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,45 (*m*, H-C(6')); 7,67 (*m*, H-C(4')); 7,24 (*m*, H-C(3')); 7,19 (*m*, H-C(5')); 6,04 (*m*, *J*(8,9) = 4,5, *J*(6a,9) = 3, H-C(9)); 5,84 (*m*, *J*(8,9) = 4,5, *J*(6a,8) = 3, H-C(8)); 4,08 (*m*, *J*(6a,6b) = 15, *J*(6a,8) = *J*(6a,9) = 3, H_a-C(6)); 3,14 (*s*, CH₃N); 2,94 (*d*, *J*(6a,6b) = 15, H_b-C(6)); 1,99 (CH₃-C(7)). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 167,50 (C(5)); 156,79 (C(1)); 155,38 (C(1')); 149,24 (C(6)); 148,84 (C(3)); 136,93 (C(3')); 128,99 (C(7)); 123,13 (C(5')); 121,91 (C(2)); 120,14 (C(8)); 63,54 (C(9)); 42,31 (C(6)); 26,71 (CH₃); 25,81 (CH₃N). Anal. ber. für C₁₄H₁₄N₄O₃ (286,3): C 58,74, H 4,93, N 19,57; gef.: C 58,86, H 5,11, N 19,39.

Perhydro-2,7-dimethyl-7-(Z)-2'-(pyridin-2'-yl)ethenyl]pyrazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-1,3,5-trion (12a). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃; aus Gemisch mit **11a**): 8,42 (*m*, H-C(6')); 7,78 (*m*, H-C(4')); 7,27 (*m*, H-C(3')); 7,14 (*m*, H-C(5')); 6,59 (*d*, *J*(1',2') = 12, H-C(2')); 5,98 (*d*, *J*(1',2') = 12, H-C(1')); 3,42 (*AB*, *J*(6a,b) = 18, H_a-C(6)); 3,03 (*AB*, *J*(6a,b) = 18, H_b-C(6)); 2,79 (*s*, CH₃N); 1,85 (*s*, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 166,24 (C(5)); 152,84 (C(2')); 149,12 (C(3)); 147,78 (C(1)); 148,68 (C(6)); 137,03 (C(4')); 133,87 (C(1')); 131,70 (C(2')); 125,98 (C(3')); 122,62 (C(5')); 59,04 (C(7)); 49,25 (C(6)); 31,80 (CH₃); 24,93 (CH₃N).

2,3,5,6-Tetrahydro-9-(isochinolin-1'-yl)-2,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1,3,5-trion (11b). Ausbeute: 279 mg (83%). Farblose Kristalle. Schmp.: 179° (EtOH). IR (KBr): 1810, 1730, 1700, 1460, 1390, 1270. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,32 (*d*, *J*(3',4') = 6, H-C(3')); 8,06 (*m*, H-C(8')); 7,86 (*m*, H-C(5')); 7,64–7,75 (*m*, H-C(6'), H-C(7')); 7,56 (*d*, *J*(3',4') = 6,0, H-C(4')); 6,80 (*m*, *J*(8,9) = 4,5, H-C(9)); 5,72 (*m*, *J*(8,9) = 4,5, H-C(8)); 4,20 (*m*, *J*(6a,6b) = 15, H_a-C(6)); 3,10 (*s*, CH₃N); 2,93 (*d*, *J*(6a,6b) = 15, H_b-C(6)); 1,91 (CH₃). Anal. ber. für C₁₈H₁₉N₄O₃ (336,4): C 64,28, H 4,79, N 16,65; gef.: C 64,63, H 4,69, N 16,32.

Perhydro-7-[(Z)-2'-(isochinolin-1'-yl)ethenyl]-2,7-dimethylpyrazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-1,3,5-trion (12b). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃; aus Gemisch mit **11b**): 8,36 (*d*, *J*(3'',4'') = 6, H-C(3'')); 8,17 (*m*, H-C(8'')); 7,83 (*m*, H-C(5'')); 7,62–7,77 (*m*, H-C(6''), H-C(7'')); 7,57 (*d*, *J*(3'',4'') = 6, H-C(4'')); 7,40 (*d*, *J*(1',2') = 12, H-C(2'')); 6,27 (*d*, *J*(1',2') = 12, H-C(1'')); 3,50 (*AB*, *J*(6a,6b) = 18, H_a-C(6)); 3,02 (*AB*, *J*(6a,6b) = 18, H_b-C(6)); 2,62 (*s*, CH₃N); 1,88 (*s*, CH₃).

3-Methylazepino[2,1-a]isochinolin-5(4H)-thion (13). Eine Lsg. aus 223 mg (1 mmol) **6b** und 202 mg (0,5 mmol) Lawesson-Reagenz werden unter Rühren in 50 ml H₂O-freiem Toluol 4 h auf 80° erhitzt. Nach Zugabe von H₂O extrahiert man mit Et₂O, trocknet die org. Extrakte (MgSO₄) und entfernt das Lsgm. i.RV. 'Flash'-Chromatographie des Rückstands an Kieselgel (Cyclohexan/AcOEt 20:1) liefert 191 mg (80%) **13**, das aus Et₂O/Hexan in gelben Nadeln kristallisiert. Schmp. 108° (Et₂O/Hexan). IR (CCl₄): 3080, 1640, 1430, 1360, 1330, 1320, 1200, 1100. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 8,66 (*d*, *J*(7,8) = 7,5, H-C(7)); 7,58 (*m*, *J*(11,12) = 7,5, H-C(12)); 7,3–7,4 (*m*, H-C(9), H-C(10), H-C(11)); 6,62 (*d*, *J*(1,2) = 5,5, H-C(1)); 6,50 (*d*, *J*(7,8) = 7,5, H-C(8)); 6,16 (*m*, *J*(1,2) = 5,5, H-C(2)); 3,93, 2,48 (*AB*, *J*(4a,4b) = 11, H_a-C(4), H_b-C(4)); 2,08 (CH₃). Anal. ber. für C₁₅H₁₃NS (239): C 75,28, H 5,47, N 5,85; gef.: C 74,90, H 5,36, N 5,87.

3-Methyl-5-(methylthio)-4H-azepino[2,1-a]isochinolinium-iodid (14). Ein Gemisch aus 240 mg (1 mmol) **13** und 284 mg (2,0 mmol) MeI werden in 10 ml MeCN im geschlossenen Gefäß 4 h auf 60° erwärmt. Anschliessend

fügt man etwas Et₂O hinzu und lässt **14** bei RT. auskristallisieren: 286 mg (75%) **14** als gelbe Kristalle. Schmp. 227° (MeCN). IR (KBr): 3040, 1640, 1620, 1600, 1470, 1420, 1310, 1200, 1150, 800. ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 9,68 (*d*, *J*(7,8) = 9,0, H–C(7)); 9,18 (*d*, *J*(1,2) = 7,5, H–C(1)); 9,17 (*m*, *J*(11,12) = 7,5, H–C(12)); 8,61 (*d*, *J*(7,8) = 9, H–C(8)); 8,44 (*d*, *J*(1,2) = 7,5, H–C(2)); 8,32 (*m*, *J*(9,10) = 7,5, H–C(9)); 8,14 (*m*, H–C(10)); 8,07 (*m*, H–C(11)); 4,70 (*br. s.*, 2H–C(4)); 2,79 (*s*, CH₃S); 2,20 (*s*, CH₃). Anal. ber. für C₁₆H₁₆INS (381): C 50,40, H 4,23, N 3,67; gef.: C 50,31, H 4,35, N 3,74.

*3-Methyl-5-(methylthio)azepino[2,1-*a*]isochinolin (15)*. Unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss wird eine Suspension aus 38 mg (0,1 mol) **14** und 22 mg (0,2 mmol) *t*-BuOK in 10 ml H₂O-freiem Et₂O bei RT. gerührt. Nach 30 min filtriert man die tiefrote Lsg. über eine Schlenk-Fritte vom unlöslichen Material ab, engt ein, fügt nochmals ca. 3 ml Et₂O hinzu und filtriert erneut. Man erhält 25 mg eines dunkelroten Öls, das sofort spektroskopisch analysiert wird und nach ¹H-NMR-Spektrum zu > 95% aus **15** besteht; d.h. die Ausbeute an **15** beträgt > 95%. UV (Cyclohexan)¹⁰: λ_{max} [nm] (ε) = 450 (ca. 6000), 351 (ca. 6000), 268 (ca. 17000), 218 (ca. 25000). IR (CCl₄): 2960, 2920, 1630, 1620, 1530, 1480, 1410, 1350, 1260, 1100, 1020. ¹H-NMR (250 MHz; C₆D₆): 7,38 (*m*, *J*(11,12) = 7,5, H–C(12)); 7,21 (*d*, *J*(7,8) = 7,5, H–C(7)); 6,98 (*m*, *J*(9,10) = *J*(10,11) = 7,5, *J*(10,12) = 1,5, H–C(10)); 6,91 (*m*, *J*(10,11) = *J*(11,12) = 7,5, *J*(9,11) = 1,5, H–C(11)); 6,84 (*m*, *J*(9,10) = 7,5, *J*(9,11) = 1,5, H–C(9)); 5,95 (*m*, *J*(1,2) = 6,8, *J*(2,CH₃) = 1,5, H–C(2)); 5,85 (*d*, *J*(7,8) = 7,5, H–C(8)); 5,84 (*d*, *J*(1,2) = 6,8, H–C(1)); 4,88 (*s*, H–C(4)); 1,84 (*s*, CH₃S); 1,74 (CH₃). ¹³C-NMR (100,8 MHz, C₆D₆; *: Zuordnung unsicher): 144,8 (C(5)); 138 (C(12b)); 132,1 (C(7)); 128,9 (C(10)); 128,7 (C(12a)*); 128,4 (C(3)*); 127,9 (C(8a)*); 126,9 (C(11)); 125,7 (C(9)); 123,0 (C(12)); 122,8 (C(2)); 105,6 (C(8)); 98,4 (C(1)); 93,1 (C(4)); 20,0 (CH₃S); 19,3 (CH₃). EI-MS: 253 (30, *M*⁺), 238 (100, [*M* – CH₃]⁺); 206 (23, [*M* – SCH₃]⁺). EI-HR-MS: ber. für C₁₆H₁₅NS: 253,0925; gef.: 253,0925.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Übersichten: R. K. Smalley, in 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', Eds. A. R. Katritzky und C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol. 7, S. 491; G. R. Proctor, in 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Eds. A. Weissberger und E. C. Taylor, J. Wiley, New York, 1984, Vol. 43, Teil 1, S. 637.
- [2] W. Flitsch, A. Gurke, B. Mütter, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2969; T. Uchida, K. Aoyama, M. Nishikawa, T. Kuroda, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1793; K. Matsumoto, T. Uchida, T. Kato, M. Toda, K. Aoyama, H. Konishi, *Heterocycles* **1990**, *31*, 593.
- [3] A. Fozard, G. Jones, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1523.
- [4] G. Jones, P. Rafferty, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2792.
- [5] Übersicht: W. Flitsch, in 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', Eds. A. R. Katritzky und C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol. 4, S. 443.
- [6] B. A. Hess, L. J. Schaad, C. W. Holyoke, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3657; I. Gutman, M. Milun, N. Trinajstic, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1692.
- [7] W. Eberbach, H. Fritz, N. Laber, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 599; *ibid. Int. Ed.* **1988**, *27*, 568; W. Eberbach, W. Maier, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5591.
- [8] W. Eberbach, J. Roser, *Heterocycles* **1985**, *23*, 2797; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2221; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2685, 2689.
- [9] A. Mannschreck, G. Rissmann, F. Vögtle, D. Wild, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 335.
- [10] E. Vogel, R. Erb, G. Lenz, A. A. Bothner-By, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 682, 1.
- [11] H. McNab, L. C. Monahan, *J. Chem. Res. (S)* **1990**, 336.

¹⁰ Die aus drei Einwaagen direkt nach der Aufarbeitung erhaltenen ε-Werte ergaben Abweichungen von ca. 10%.