

Synthese von basisch substituierten 5H-Pyrimido[4,5-c]-2-benzazepinen

Reinhard Troschütz* und Lothar Grün

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstr. 19, D-91052 Erlangen

Eingegangen am 21. Oktober 1992

Die potentiell ZNS-wirksamen Titelverbindungen **19a-c** lassen sich durch eine neunstufige Synthese ausgehend von Phthalaldehydsäure herstellen. Durch *Knoevenagel*-Kondensation von **5** mit den Acetonitrilen **2a-g** und folgender Reduktion mit NaBH_4 erhält man die Dihydrozimtsäurenitrile **3**. Nur **3a** läßt sich zu den 2-Benzazepinnitrilen **9a,b** cyclisieren. Ammonolyse von **9a** führt zum Enaminonitril **10**, das mit den Orthoestern **11a-c** die Imidsäureester **12a-c** gibt. Nachfolgende Ammonolyse liefert die Tricyklen **16a,b**. Nach Umwandlung der Lactamfunktion von **16** in das Imidoylechlorid **17** folgt Aminolyse mit den Aminen **18a-c** zu den Titelverbindungen **19a-c**.

Synthesis of Basically Substituted 5H-Pyrimido[4,5-c]-2-benzazepines

The potentially CNS-active title compounds **19a-c** can be prepared by a nine step synthesis beginning with phthalaldehydic acid. *Knoevenagel* condensation of **5** with the acetonitriles **2a-g** and subsequent reduction with NaBH_4 lead to the dihydrocinnamic acid nitriles **3**. Only **3a** can be cyclized to the 2-benzazepinnitriles **9a,b**. Ammonolysis of **9a** yields the enaminonitrile **10**, which is reacted with the orthoesters **11a-c** to the imidic acid esters **12a-c**. Ammonolysis leads to the tricycles **16a,b**. After transformation of the lactam group in **16** to an imidoyle chloride **17**, aminolysis with the amines **18a-c** provides the title compounds **19a-c**.

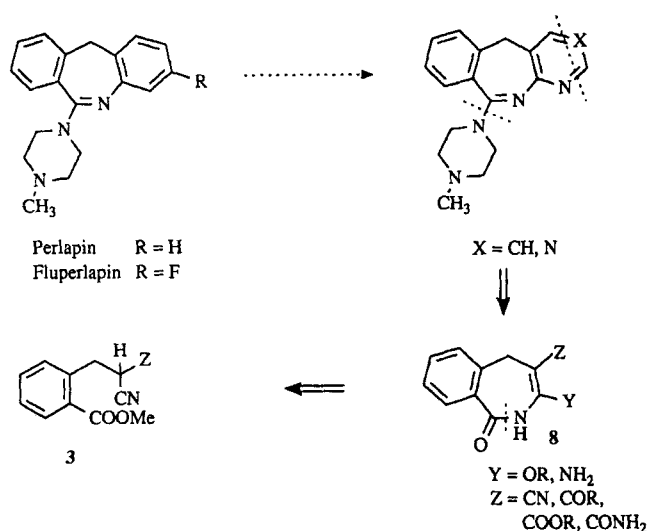
Im Rahmen der Synthese von rigiden Trimethoprim-Analoga¹⁾ wurde ein variationsfähiger Weg zu 5H-Pyrimido[4,5-c]-2-benzazepin-2,4-diaminen gefunden. Diese Verbindungen kann man als Diazaanaloga von Dibenz[*b,e*]azepinen auffassen. Aus dieser Strukturbetrachtung entstand die Problemstellung: Darstellung von potentiell ZNS-aktiven Aza- bzw. Diazaanaloga von pharmakologisch aktiven Dibenz[*b,e*]azepinen. Zwei aktuelle Vertreter dieses Ringsystems sind das in Japan gehandelte Hypnoticum Perlapin oder das antidepressiv wirksame Fluperlapin²⁾.

Ein neueres Beispiel für den Austausch einer Methingruppe gegen Stickstoff ist das Metirzapin³⁾, ein Azaloges des Antidepressivums Mianserin.

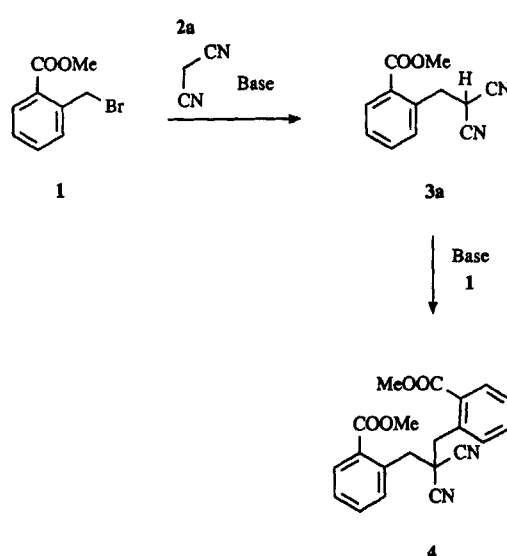
Zur Darstellung der Titelverbindungen, die Diazaanaloga des Perlapins darstellen, sollten sich, wie retrosynthetische

Betrachtungen zeigten, 3,4-funktionale 2-Benzazepin-1-one wie **8** eignen. Sie selbst könnten durch Cyclisierung von geeigneten Dihydrozimtsäurenitrilen vom Typ **3** zugänglich sein (Schema 1).

Den ersten Vertreter (**3a**) der Dihydrozimtsäurenitrile wollten wir durch Monoalkylierung von Malononitril (**2a**) mit 2-Brommethylbenzoesäuremethylester⁴⁾ (**1**) herstellen. Selbst bei Variation der Base (NaOEt , KOEt , NaH) und der Menge an Malononitril (**2a**) (1-5facher Überschuß) gelang es nicht, die Dialkylierung zu **4** zu unterdrücken. In Anlehnung an Taylor *et al.*⁵⁾ (NaH , DMSO) erhielten wir in unbefriedigender Ausbeute (max. 25%) das gewünschte



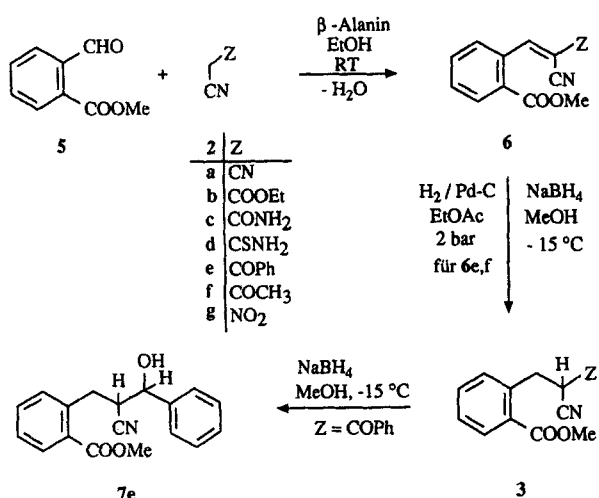
Schema 1



Schema 2

Monobenzylprodukt **3a**, während beim Arbeiten mit Alkoholen dieses nur in geringsten Ausbeuten (< 5%) anfiel. Neuere Arbeiten von *Diez-Barra et al.*⁶⁾ bestätigen den Befund, daß Malononitril (**2a**) sich nicht problemlos monobenzylisieren läßt, sondern überwiegend ein Dibenzylderivat ergibt.

Um eine Monobenzylisierung von Malononitril (**2a**) zu erreichen, wählten wir den Umweg über das Benzylidenderivat **6a**, das durch *Knoevenagel*-Kondensation von Phthalaldehydsäuremethylester (**5**) mit Malononitril (**2a**) und Piperidin in siedendem Ethanol hergestellt worden war⁸⁾. Wir konnten unter Verwendung von β -Alanin als Katalysator schon bei Raumtemp. in ethanolischer Lösung eine ausgezeichnete Ausb. an **6a** erzielen.



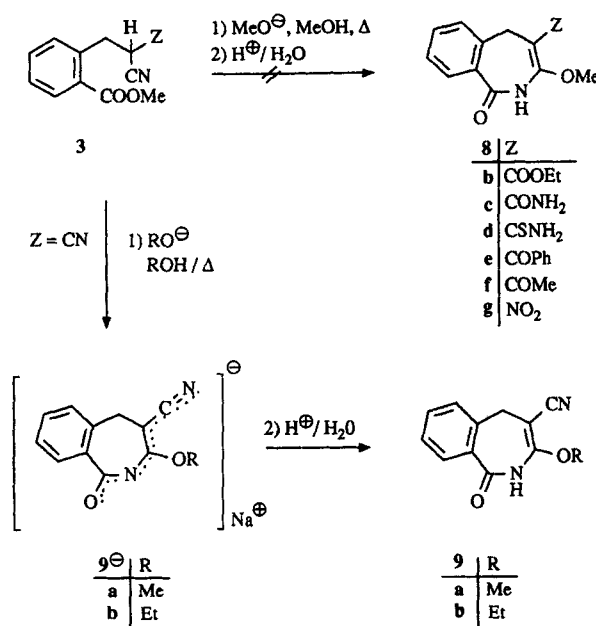
Schema 3

Analoge Kondensationen von **5** mit den Acetonitril-Derivaten **2b-g** führten in guten Ausb. zu den *o*-Methoxycarbenzylzimtsäurenitrilen **6**.

Das Vorliegen von **6** in der angegebenen *E*-Form konnten wir über die Größe der beispielhaft an **6b,c** und **f** gemessenen ³J_{C/H}-Kopplung zwischen Nitril-C und β -H-Atom beweisen. Die Werte von ca. 14 Hz stimmen gut mit den von *Gregory et al.*⁹⁾ für derartige Strukturen ermittelten Werte überein.

Die für den Synthesefortgang notwendige Hydrierung der Benzyliden-Doppelbindung in **6** wurde in Anlehnung an *Fuentes et al.*¹⁰⁾ mit NaBH₄ in Methanol bei -15°C in guten Ausb. erreicht. Bei Verbindung **6e** wurde bei dieser Arbeitsweise zusätzlich die Ketogruppe zum Alkohol unter Bildung von **7e** reduziert. Diese unerwünschte Reaktion konnte bei der alternativ vorgenommenen katalytischen Hydrierung von **6e,f** zu **3e,f** vermieden werden.

Durch Erhitzen von **3a** in frisch zubereitetem Natriumethylat in Methanol erfolgte intramolekulare Cyclisierung¹¹⁾ zu dem 2-Benzazepin-Salz **9a**⁻, das mit verd. H₂SO₄ **9a** gab. Eine Umsetzung von **3a** mit Natriumethylat in siedendem Ethanol führte nach saurer Aufarbeitung zu **9b**.



Schema 4

Die Beteiligung der Carbonyl- und Nitrilgruppe an der Resonanz im Salz **9a**⁻ läßt sich durch Vergleich der ¹³C-NMR-Verschiebungswerte mit den Werten der beteiligten C-Atome in **9a** beweisen.

Die geplante analoge Cyclisierung der Benzylacetoneitrile **3b-g** zu den in Position 4 funktionalisierten 2-Benzazepinen **8b-g** gelang trotz Variation von Alkoholat, Reaktionszeit und Temp. bisher nicht. Offensichtlich besitzt nur die Nitrilgruppe in dem Malononitril-Derivat **3a** eine genügende Reaktivität, um ein intermediäres Imidesteranion¹⁾ zu bilden, das dann mit der Estergruppe zu **9a**⁻ ringschließt.

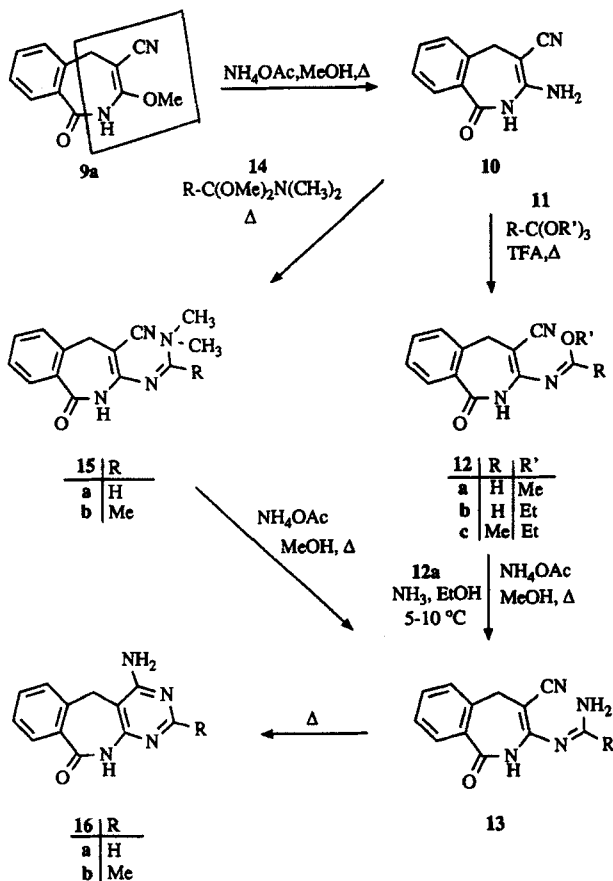
Auch die Umwandlungen der Nitrilgruppe von **3b-g** in eine Imidesterfunktion nach *Pinner* (ROH, HCl, 0°C) führten nicht zum Erfolg, vielmehr erhielt man jeweils "gallertartige Gemische", die sich an der Luft rasch zersetzten. Ein intermediär gebildeter Imidsäureester sollte aus der tautomeren Enaminform intramolekular zum 2-Benzazepin cyclisieren.

Im Molekül von **9a** ist eine reaktive Cyanketen-*O,N*-acetalstruktur enthalten, die wir für die geplante Anellierung eines Pyrimidinringes nützen wollten.

So erhielten wir beim Erhitzen von **9a** mit Ammoniumacetat als Ammoniakquelle in Methanol das 2-Benzazepinenaminonitril **10**, das wir mit den Orthoameisensäureestern **11a,b** bzw. dem Orthoessigsäureester **11c** zu den Imidsäureestern **12a-c** umsetzten. Durch Zusatz von katalytischen Mengen an Trifluoressigsäure (TFA) konnten die Ausb. an **12** auf über 90% gesteigert werden. Die schonende Ammonolyse des Imidesters **12a** bei 5-10°C in ammoniakgesättigtem Ethanol führte zum Amidin **13a**, das bereits beim Umkristallisieren aus Ethanol zum Aminopyrimidin **16a** cyclisierte. Ohne Isolierung des Amidins **13a** gelangte man auch durch Erhitzen der Imidsäureester **12a,b** mit Ammoni-

umacetat in Methanol zum Pyrimidin **16a**. Aus **12c** erhielt man analog **16b**.

Alternativ setzten wir auch **10** mit Dimethylformamid-dimethylacetal (DMF-DMA) (**14a**) bzw. Dimethylacetamid-dimethylacetal (DMA-DMA) (**14b**) zu den Amidinen **15a,b** um, die beim Erhitzen mit Ammoniumacetat in Methanol, *via* **13** direkt zu **16a** bzw. **b** cyclisierten.

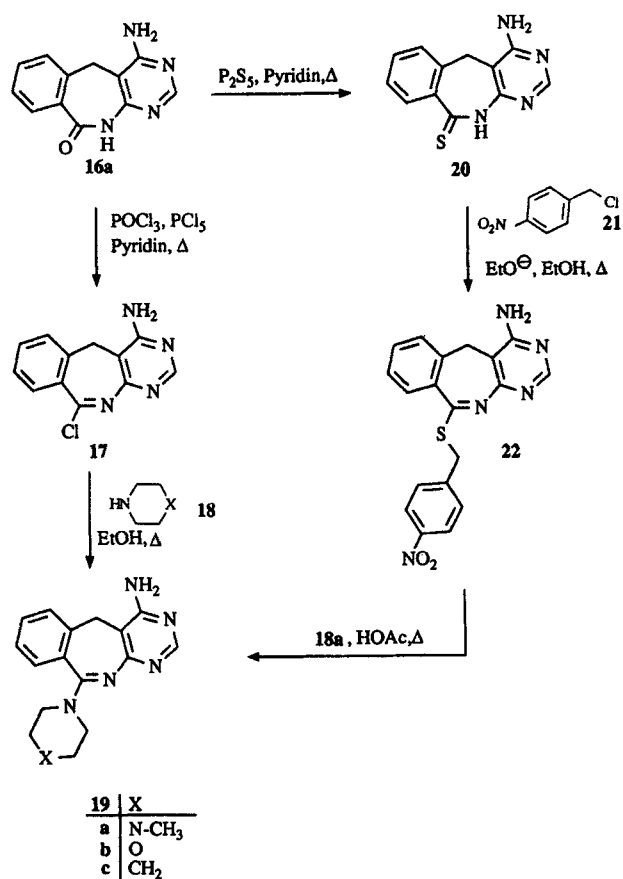


Schema 5

Zur Anknüpfung eines *N*-Methylpiperazinrestes an C-10 des Tricyclus aktivierten wir die Lactamfunktion von **16** durch Umsetzung mit POCl_3 , PCl_5 und einigen Tr. Pyridin in der Siedehitze zum Imidoylechlorid **17**. Versuche mit POCl_3 oder PCl_5 und dem üblicherweise verwendeten *N,N*-Dimethylanilin brachten keine Umsetzung. Die Aminolyse des Imidoylechlorids **17** mit den cycloaliphatischen Aminen **18a-c** gelang sodann problemlos durch Erhitzen in Ethanol.

Alternativ ließ sich die Zielverbindung 4-Aminodiazaperlapin (**19a**) auch in Anlehnung an Hunziker *et al.*¹²⁾ darstellen: Hierzu überführten wir **16a** in das Thiolactam **20**, das nach Alkylierung mit *p*-Nitrobenzylchlorid (**21**) den aktivierten Thiolactimether **22** gab. Seine Aminolyse mit *N*-Methylpiperazin (**18a**) führte ebenfalls zur Zielverbindung **19a**.

Verbindung **19a** wurde aufgrund der vermuteten ZNS-Wirksamkeit in einer Reihe von Screening-Modellen geprüft. Auf antidepressive Wirkungsamkeit wurde im "tail



Schema 6

suspension test"¹³⁾ geprüft, außerdem durch Prüfung der Umkehr von Reserpin-Wirkungen¹⁴⁾ und die Beurteilung der Beeinflussung der Motilität¹⁵⁾. Als Referenzsubstanz diente Imipramin. Die Substanz erwies sich als inaktiv.

Der Asta Medica AG, Frankfurt, danken wir für die pharmakologischen Untersuchungen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp.: Büchi 530 (nicht korr.).- IR: Perkin-Elmer 1740 (FT-IR).- UV: Perkin-Elmer Lambda 5.- ¹H-NMR- und ¹³C-NMR: Jeol FX 90Q; Jeol GX 400; Bruker BZH 360/52; Bruker AC 250.- MS: Finnigan 4500; Finnigan TSQ 70.- Elementaranalysen: Heräus CHN-Rapid, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

2-Methoxycarbonyl- α -cyano- α -(2-methoxycarbonylbenzyl)dihydrozimtsäurenitril (**4**)

2.29 g (10 mmol) 2-Brommethylbenzoesäuremethylester⁴⁾ (**1**) werden zu einer Lösung von 1.12 g (10 mmol) Kalium-*tert*-butylat und 3.30 g (50 mmol) Malononitril (**2a**) in 10 ml DMSO unter Rühren langsam zuge-
tropt. Nach 3 h versetzt man mit 50 ml Wasser und bewahrt den Ansatz über Nacht bei +2°C auf. Der gebildete klebrige Bodensatz wird abfiltriert, mit 10 ml MeOH/H₂O (7 + 3) 15 min unter Rückfluß erhitzt und anschließend zur Kristallisation bei +2°C aufbewahrt.- Ausb. 0.54 g (26%) farblose Kristalle.- Schmp. 126-127°C (EtOH).- C₂₁H₁₈N₂O₄ (362.4) Ber.

C 69.6 H 5.01 N 7.7 Gef. C 69.5 H 5.08 N 7.7.- IR (KBr): 3024 (Ar); 2958; 2924 (Me; CH₂); 2249 (CN; schwach); 1669 cm⁻¹ (COOMe).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 227 (4.25), 276 nm (3.42).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.15-8.01 (m; 2H, 3-H, 3'-H), 7.61-7.35 (m; 6H, 4-H, 5-H, 6-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 3.98 (s; 4H, β-H, β'-H), 3.91 (s; 6H, 2x OMe).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 362 (5; M⁺), 150 (100).

2-Methoxycarbonyl-α-cyanozimtsäurenitril (6a)

1.64 g (10 mmol) Phthalaldehydsäuremethylester⁷⁾ (5) und 0.66 g (10 mmol) Malononitril (2a) werden in 10 ml Ethanol gelöst und unter Rühren mit 25 mg β-Alanin versetzt. Nach 2-3 h saugt man den farblosen Niederschlag ab, wäscht mit wenig kaltem Ethanol nach und kristallisiert aus Ethanol.- Ausb. 1.82 g (86%) farblose Kristalle.- Schmp. 85-86°C (EtOH); 85-86°C (EtOH)⁸⁾. IR (KBr): 3073 (Ar); 2965; 2915; 2851 (Me); 2235 (CN); 1702 cm⁻¹ (COOMe).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 288 (4.14), 233 (sh; 4.18), 220 (4.23); Säureshift 301 (sh; 3.69), 282 (3.78), 228 nm (4.09).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.72 (s; 1H, β-H), 8.21-8.11 (m; 1H, 3-H), 7.78-7.62 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.96 (s; 3H, OMe).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 212 (68; M⁺), 181 (100; M - OMe)⁺.

(E)-2-Methoxycarbonyl-α-cyanozimtsäureethylester (6b)

Darstellung analog 6a aus 1.64 g (10 mmol) 5 und 1.13 g (10 mmol) Cyanessigsäureethylester (2b).- Ausb. 2.15 g (83%) farblose Kristalle.- Schmp. 102-103°C (EtOH).- C₁₄H₁₀NO₄ (259.3) Ber. C 64.8 H 5.05 N 5.4 Gef. C 64.8 H 4.65 N 5.4.- IR (KBr): 3061 (Ar); 2957; 2937; 2849 (Me; Et); 2227 (CN); 1739 (COOEt); 1719 cm⁻¹ (COOMe).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 287 (4.17), 230 (sh; 4.25), 218 (4.29); Säureshift 282 (4.01), 228 (4.17); Basenshift 233 nm (4.32).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.00 (s; 1H, β-H), 8.17-8.07 (m; 1H, 3-H), 7.83-7.55 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz; 2H, OCH₂), 3.94 (s; 3H, OMe), 1.41 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.2 (COOMe), 161.7 (COOEt), 157.0 (β-C), 133.7 (C-1), 132.9 (C-5), 131.2 (C-4), 131.1 (C-3), 129.6 (C-2), 129.5 (C-6), 114.6 (CN), 106.5 (α-C), 62.7 (OCH₂), 52.6 (OCH₃), 14.1 (CH₃).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 259 (20; M⁺), 186 (100; M - COOEt)⁺.

(E)-2-Methoxycarbonyl-α-cyanozimtsäureamid (6c)

Darstellung analog 6a aus 1.64 g (10 mmol) 5 und 0.84 g (10 mmol) Cyanacetamid (2c).- Ausb. 1.81 g (79%) farblose Kristalle.- Schmp. 172-173°C (EtOH).- C₁₂H₁₀N₂O₃ (230.2) Ber. C 62.6 H 4.37 N 12.2 Gef. C 62.8 H 4.35 N 12.2.- IR (KBr): 3409; 3316; 3176 (NH₂); 3078 (Ar); 2957 (Me); 2220 (CN); 1722 (COOMe); 1712; 1703; 1682; 1604 (CONH₂) cm⁻¹. UV (MeOH): λ max (lg ε) = 279 (4.00), 220 (4.17); Basenshift 279 (4.09), 232 nm (sh; 4.22).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.01 (s; 1H, β-H), 8.17-8.07 (m; 1H, 3-H), 7.83-7.55 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 6.2 (s, br; 2H, NH₂, D₂O-Austausch), 3.94 (s; 3H, OMe).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.3 (COOMe), 161.4 (CONH₂), 155.9 (β-C), 134.0 (C-1), 132.9 (C-5), 131.2 (C-4), 131.1 (C-3), 129.9 (C-2), 129.3 (C-6), 116.1 (CN), 106.9 (α-C), 52.7 (OCH₃).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 230 (3; M⁺), 171 (100; M - COOMe)⁺.

(E)-2-Methoxycarbonyl-α-cyanothiozimtsäureamid (6d)

Darstellung analog 6a aus 1.64 g (10 mmol) 5 und 1.00 g (10 mmol) α-Cyanthioacetamid (2d) in 20 ml Ethanol.- Ausb. 2.10 g (85%) orangefarbene Kristalle.- Schmp. 170-171°C (EtOH).- C₁₂H₁₀N₂O₂S (246.3) Ber. C 58.5 H 4.09 N 11.3 Gef. C 58.5 H 4.06 N 11.3.- IR (KBr): 3433; 3318; 3210 (NH₂); 3049 (Ar); 2958; 2926 (Me); 2213 (CN); 1705 (COOMe); 1630; 1621 cm⁻¹ (CSNH₂).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 279 (4.24), 249 (sh; 4.28), 237 (sh; 4.32); Säureshift 301 (4.26), 235 (4.29), 264 (sh; 4.20); Basenshift 298 nm (4.34).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.34 (s; 1H, β-

H), 8.20-8.09 (m; 1H, 3-H), 7.77-7.56 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.95 (s; 3H, OMe).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 246 (3; M⁺), 187 (100; M - COOMe)⁺.

(E)-2-Methoxycarbonyl-α-benzoylzimtsäurenitril (6e)

Darstellung analog 6a aus 1.64 g (10 mmol) 5 und 1.45 g (10 mmol) Benzoylacetoneitril (2e) in 20 ml Ethanol.- Ausb. 1.80 g (62%) farblose Kristalle.- Schmp. 128-129°C (EtOH).- C₁₈H₁₃NO₃ (291.3) Ber. C 74.2 H 4.50 N 4.8 Gef. C 74.2 H 4.65 N 4.8.- IR (KBr): 3063 (Ar); 2960; 2855 (Me); 2230 (CN); 1709 (COOMe); cm⁻¹ 1665 (C=O).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 287 (4.09), 238 (sh; 4.10), 218 nm (sh; 4.20).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.72 (s; 1H, β-H), 8.18-7.46 (m; 9H, arom.), 3.92 (s; 3H, OMe).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 291 (4; M⁺), 232 (100; M - COOMe)⁺.

(E)-2-Methoxycarbonyl-α-acetylzimtsäurenitril (6f)

1.05 g (10 mmol) Cyanacetone-Natriumsalz¹⁶⁾ (6fNa) werden in 50 ml Wasser gelöst, 50 ml Chloroform zugesetzt, und anschließend wird unter kräftigem Rühren konz. HCl bis pH 1 zugetropft. Man trennt die org. Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase noch 2 x mit je 25 ml Chloroform und trocknet die vereinigten org. Phasen über Na₂SO₄. Nach dem Einengen i.Vak. wird der Rückstand in 10 ml Ethanol aufgenommen und mit 1.64 g (10 mmol) 5 und 25 mg β-Alanin versetzt. Nach 3 h gibt man bis zur beginnenden Trübung Wasser zu (ca. 2.5 ml) und läßt die trübe Lösung bei +2°C über Nacht stehen. Die gebildeten Nadeln werden abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.- Ausb. 0.87 g (40%) farblose Kristallnadeln.- Schmp. 114-115°C (MeOH).- C₁₃H₁₁NO₃ (229.2) Ber. C 68.1 H 4.84 N 6.1 Gef. C 68.2 H 4.86 N 6.1.- IR (KBr): 3066 (Ar); 2958; 2852 (Me; CH₃); 2220 (CN); 1713 (COOMe); 1708 cm⁻¹ (C=O).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 287 (3.99), 231 (sh; 4.04), 221 (4.07); Basenshift 258 nm (4.21).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.90 (s; 1H, β-H), 8.18-8.08 (m; 1H, 3-H), 7.89-7.57 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.94 (s; 3H, OMe), 2.59 (s; 3H, CH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 191.2 (COCH₃), 166.3 (COOMe), 155.0 (β-C), 133.9 (C-1), 133.0 (C-5), 131.4 (C-4), 131.2 (C-3), 129.7 (C-2), 129.4 (C-6), 115.8 (CN), 113.9 (α-C), 52.6 (OCH₃), 27.4 (CH₃).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 229 (3; M⁺), 186 (100; M - COCH₃)⁺.

(E)-2-Methoxycarbonyl-α-nitrozimtsäurenitril (6g)

Darstellung analog 6a aus 1.64 g (10 mmol) 5 und 0.86 g (10 mmol) Nitroacetoneitril¹⁷⁾ (2g) in 15 ml Ethanol.- Ausb. 1.24 g (53%) hellgelbe Kristalle.- Schmp. 117-118°C (EtOH).- C₁₁H₈N₂O₄ (232.2) Ber. C 56.7 H 3.47 N 12.0 Gef. C 56.8 H 3.65 N 12.0.- IR (KBr): 3054 (Ar); 2961; 2866 (Me); 2238 (CN); 1697 (COOMe); 1543 (NO₂) cm⁻¹. UV (MeOH): λ max (lg ε) = 303 (4.05), 223 (sh; 4.07); Säureshift 312 (3.66), 289 nm (sh; 3.61).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.49 (s; 1H, β-H), 8.25-8.15 (m; 1H, 3-H), 7.90-7.67 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.98 (s; 3H, OMe).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.0 (COOMe), 150.5 (β-C), 133.4 (C-1), 132.9 (C-5), 131.6 (C-4), 130.3 (C-3), 129.6 (C-2), 129.5 (C-6), 125.4 (α-C), 110.0 (CN), 53.0 (OCH₃).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 232 (5; M⁺), 186 (100; M - NO₂)⁺.

2-Methoxycarbonyl-α-cyanodihydrozimtsäurenitril (3a)

Variante A: 2.14 g (10 mmol) 6a werden in 25 ml Methanol suspendiert und bei -5°C portionsweise mit 0.24 g (6.25 mmol) NaBH₄ unter Rühren versetzt, so daß die Temp. nicht über +5°C steigt. Nach 15 min wird mit ca. 50 ml H₂O hydrolysiert, anschließend mit 2N HCl vorsichtig angesäuert und der gebildete farblose Niederschlag abgesaugt. Umkristallisation aus Ethanol.

Variante B: 0.24 g (10 mmol) NaH, hergestellt durch Auswaschen einer 55-60proz. NaH-Mineralöldispersion mit n-Heptan, werden unter N₂ in 10

ml DMSO eingetragen und anschließend 3.30 g (50 mmol) **2a**, gelöst in 7.5 ml DMSO, zugetropft. Nach beendeter H₂-Entwicklung werden tropfenweise 2.29 g (10 mmol) **1**, ebenfalls gelöst in 7.5 ml DMSO, zugesetzt. Der Ansatz wird 3 h bei 80°C im Ölbad gerührt, nach dem Erkalten mit 75 ml Wasser versetzt und 3 x mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wäscht man 2 x mit 50 ml Wasser, trocknet mit Na₂SO₄ und engt i.Vak. ein. Der Rückstand wird in wenig MeOH/H₂O (7 + 3) aufgenommen und bei +2°C 12 h aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig MeOH gewaschen. Ausb. Variante A: 1.89 g (88%), Variante B: 0.54 g (25%) farblose Kristallnadeln. Schmp. 86–87°C (EtOH); 86–88°C (MeOH)¹⁸. IR (KBr): 3043 (Ar); 2960; 2926; 2849 (Me; CH₂; CH); 2256 (CN; geringe Intensität); 1709 cm⁻¹ (COOMe). UV (MeOH): λ max (lg ε) = 276 (3.15), 229 (4.00); Basenshift 232 nm (4.38). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.10–8.01 (m; 1H, 3-H), 7.61–7.35 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 4.50 (t, J = 7.0 Hz; 1H, α-H), 3.93 (s; 3H, OMe), 3.60 (d, J = 7.0 Hz; 2H, β-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 167.3 (C=O), 135.4 (C-1), 133.2 (C-5), 132.9 (C-2), 131.7 (C-3), 129.1 (C-4, C-6), 112.6 (CN), 52.4 (OCH₃), 36.5 (α-C), 23.8 (β-C). MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 214 (31; M⁺), 149 (100).

2-Methoxycarbonyl-α-cyanodihydrozimtsäureethylester (**3b**)

1.30 g (5 mmol) **6b** werden in 12.5 ml Methanol suspendiert und bei -15°C portionsweise mit 0.38 g (10 mmol) NaBH₄ versetzt, so daß die Temp. nicht über 0°C steigt. Nach 5 min wird mit ca. 40 ml Wasser hydrolysiert, mit 2N HCl auf pH 1–2 eingestellt und der Niederschlag aus wenig Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.10 g (84%) farblose Kristalle. Schmp. 66–67°C (EtOH). C₁₄H₁₅NO₄ (261.3) Ber. C 64.4 H 5.79 N 5.4 Gef. C 64.5 H 5.82 N 5.4. IR (KBr): 3067 (Ar); 2952; 2914; 2848 (Me; Et; CH₂; CH); 2248 (CN; schwach); 1734 (COOEt); 1714 cm⁻¹ (COOMe). UV (MeOH): λ max (lg ε) = 277 (3.33), 229 (4.09); Basenshift 234 nm (4.24). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.37–7.92 (m; 1H, 3-H), 7.69–7.25 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz; 2H, OCH₂), 4.14 (dd, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 9.6 Hz; 1H, α-H), 3.92 (s; 3H, OMe), 3.81 (dd, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 13.0 Hz; 1H, β-H), 3.30 (dd, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 13.0 Hz; 1H, β'-H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH₃). MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 261 (9; M⁺), 156 (100).

2-Methoxycarbonyl-α-cyanodihydrozimtsäureamid (**3c**)

Darstellung analog **3b** aus 1.15 g (5 mmol) **6c** und 0.38 g (10 mmol) NaBH₄. Umkristallisation aus EtOH/H₂O (7 + 3). Ausb. 0.81 g (70%) farblose Kristalle. Schmp. 138–139°C (EtOH/H₂O). C₁₂H₁₂N₂O₃ (232.2) Ber. C 62.0 H 5.21 N 12.0 Gef. C 61.7 H 5.31 N 11.9. IR (KBr): 3424; 3312; 3166 (NH₂); 3083 (Ar); 2958; 2924 (Me; CH₂; CH); 2255 (CN; schwach); 1704 (COOMe); 1690; 1625; 1603 cm⁻¹ (CONH₂). UV (MeOH): λ max (lg ε) = 277 (3.29), 229 nm (4.05). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.09–8.00 (m; 1H, 3-H), 7.56–7.38 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 6.5 (s, br; 1H, NH, D₂O-Austausch), 5.8 (s, br; 1H, NH, D₂O-Austausch), 3.95 (dd, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 9.1 Hz; 1H, α-H), 3.93 (s; 3H, OMe), 3.83 (dd, J₁ = 3.8 Hz, J₂ = 11.7 Hz; 1H, β-H), 3.20 (dd, J₁ = 9.1 Hz, J₂ = 11.7 Hz; 1H, β'-H). MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 232 (60; M⁺), 157 (100).

2-Methoxycarbonyl-α-cyanodihydrothiozimtsäureamid (**3d**)

Darstellung analog **3b** aus 1.23 g (5 mmol) **6d** und 0.19 g (5 mmol) NaBH₄ in 20 ml Methanol. Ausb. 1.05 g (85%) farblose Kristalle. Schmp. 152–153°C (EtOH). C₁₂H₁₂N₂O₂S (248.3) Ber. C 58.0 H 4.87 N 11.3 Gef. C 58.1 H 4.80 N 11.3. IR (KBr): 3379; 3266; 3166 (NH₂); 3025 (Ar); 2952; 2907; 2847 (Me; CH₂; CH); 2247 (CN schwach); 1699 (COOMe); 1660; 1622; 1600 cm⁻¹ (CSNH₂). UV (MeOH): λ max (lg ε) = 273 (4.26), 229 (4.17); Basenshift 294 (4.39), 229 nm (sh; 4.44). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.11–8.02 (m; 1H, 3-H), 7.57–7.22 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 4.30 (dd, J₁ = 3.4 Hz, J₂ = 10.6 Hz; 1H, α-H), 3.94 (s; 3H, OMe), 3.86 (dd, J₁ = 3.4 Hz, J₂ = 12.8 Hz; 1H, β-H), 3.29 (dd, J₁ = 10.6

Hz, J₂ = 12.8 Hz; 1H, β'-H). MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 248 (58; M⁺), 89 (100; M - COOMe)⁺.

2-Methoxycarbonyl-α-(α'-hydroxybenzyl)dihydrozimtsäurenitril (**7e**)

Darstellung analog **3b** aus 0.58 g (2 mmol) **6e** und 0.15 g (4 mmol) NaBH₄ in 7 ml Methanol. Ausb. 0.39 g (66%) farblose Kristalle. Schmp. 88–89°C (EtOH). C₁₈H₁₇NO₃ (295.3) Ber. C 73.2 H 5.80 N 4.7 Gef. C 73.2 H 5.92 N 4.7. IR (KBr): 3460 (OH); 3063; 3032 (Ar); 2984; 2947; 2900 (Me; CH₂; CH); 2254 (CN); 1719 cm⁻¹ (COOMe). UV (MeOH): λ max (lg ε) = 274 (3.31), 228 nm (4.04). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.93–7.81 (m; 1H, 3-H), 7.47–7.38 (m; 8H, arom.), 6.15 (s; 1H, OH, D₂O-Austausch), 4.89 (m; 1H, >CH-OH), 3.74 (s; 3H, OMe), 3.40–2.96 (m; 3H, α-H, β-H). MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 295 (11; M⁺), 107 (100).

2-Methoxycarbonyl-α-benzoyldihydrozimtsäurenitril (**3e**)

0.58 g (2 mmol) **6e** werden in 15 ml Essigsäureethylester (EtOAc) gelöst und an 100 mg Pd/C (10%) in einer PARR-Apparatur bei Raumtemp. 45 min bei 2 bar hydriert. Der Katalysator wird über Celite® 503 abfiltriert, das Filtrat i.Vak. eingeeengt und der ölige Rückstand mit Ethanol kristallisiert. Ausb. 0.55 g (94%) farblose Kristalle. Schmp. 98–99°C (EtOH). C₁₈H₁₅NO₃ (293.3) Ber. C 73.7 H 5.15 N 4.8 Gef. C 73.3 H 5.17 N 4.8. IR (KBr): 3073 (Ar); 2952; 2847 (Me; CH₂; CH); 2240 (CN; schwach); 1715 (COOMe); 1692 cm⁻¹ (C=O). UV (MeOH): λ max (lg ε) = 276 (sh; 3.79), 250 (sh; 4.25), 236 (4.32); Säureshift 272 (sh; 4.02), 248 (sh; 4.19), 232 (4.28); Basenshift 293 (4.20), 249 nm (sh; 4.25). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.13–7.96 (m; 3H, 3-H, 2'-H, 6'-H), 7.64–7.37 (m; 6H, 4-H, 5-H, 6-H, 3-H', 4-H', 5'-H), 5.85 (dd, J₁ = 5.6 Hz, J₂ = 9.8 Hz; 1H, α-H), 3.91 (s; 3H, OMe), 3.85 (dd, J₁ = 5.6 Hz, J₂ = 13.1 Hz; 1H, β-H), 3.27 (dd, J₁ = 9.8 Hz, J₂ = 13.1 Hz; 1H, β'-H). MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 293 (2; M⁺), 105 (100).

2-Methoxycarbonyl-α-acetyldihydrozimtsäurenitril (**3f**)

Darstellung analog **3e** aus 0.46 g (2 mmol) **6f**. Ausb. 0.38 g (82%) farblose Kristallnadeln. Schmp. 75–76°C (EtOH). C₁₃H₁₃NO₃ (231.3) Ber. C 67.5 H 5.67 N 6.0 Gef. C 67.3 H 5.73 N 5.8. IR (KBr): 3004 (Ar); 2955; 2929; 2847 (Me; CH₂; CH); 2250 (CN; schwach); 1723 (COOMe); 1713 (C=O) cm⁻¹. UV (MeOH): λ max (lg ε) = 271 (sh; 3.41), 229 (4.14); Basenshift 252 (sh; 4.11), 231 (sh; 4.18) nm. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.08–7.98 (m; 1H, 3-H), 7.63–7.36 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 4.14 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 10.2 Hz; 1H, α-H), 3.91 (s; 3H, OMe), 3.82 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 13.0 Hz; 1H, β-H), 3.04 (dd, J₁ = 10.2 Hz, J₂ = 13.0 Hz; 1H, β'-H), 2.44 (s; 3H, CH₃). MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 231 (3; M⁺), 43 (100).

2-Methoxycarbonyl-α-nitrodihydrozimtsäurenitril (**3g**)

1.16 g (5 mmol) **6g** werden analog der Darstellung von **3b** mit 0.38 g (10 mmol) NaBH₄ in 15 ml Methanol reduziert. Nach der Hydrolyse mit Wasser und 2N HCl wird 3 x mit 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen werden über CaCl₂ getrocknet und nach Filtration die Lösung i.Vak. eingeeengt: farbloses Öl, das aus Petroether/Isopropanol über Nacht bei +2°C durchkristallisiert. Die Substanz muß bei -30°C aufbewahrt werden, da sie bei Raumtemp. nach einigen Tagen zu einem rotbraunen Öl zerläuft. Ausb. 0.86 g (74%) farblose Kristalle. Schmp. 55–56°C (PE/i-PrOH). C₁₁H₁₀N₂O₄ (234.2) Ber. C 56.4 H 4.30 N 11.9 Gef. C 56.6 H 3.96 N 11.4. IR (KBr): 3054 (Ar); 2994; 2962 (Me; CH₂; CH); 2238 (CN; schwach); 1706 (COOMe); 1576 (NO₂) cm⁻¹. UV (MeOH): λ max (lg ε) = 300 (3.99), 223 (4.08); Säureshift 325 (3.09), 227 (3.98) nm. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.13–8.03 (m; 1H, 3-H), 7.66–7.36 (m; 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 5.92 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 8.1 Hz, 1H, α-H), 4.08 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂

= 13.0 Hz; 1H, β -H), 3.94 (s; 3H, OMe), 3.70 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 13.0 Hz; 1H, β' -H).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 156 (100).

1,2-Dihydro-3-methoxy-1-oxo-5H-2-benzazepin-4-carbonitril (**9a**)

2.14 g (10 mmol) **3a** werden in einer Lösung von 1.15 g (50 mmol) Natrium in 50 ml Methanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. eingedunstet und der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Durch Ansäuern mit 10proz. H_2SO_4 fällt ein farbloser, amorpher Niederschlag aus, der mit Wasser gewaschen und aus viel Methanol kristallisiert wird.- Ausb. 1.96 g (92%) feine, farblose Kristalle.- Schmp. 178–179°C (MeOH).- $C_{12}H_{10}N_2O_2$ (214.2) Ber. C 67.2 H 4.71 N 13.1 Gef. C 67.1 H 4.75 N 13.1.- IR (KBr): 3215; 3154 (NH); 3067 (Ar); 2971; 2937; 2856 (Me; CH_2); 2209 (CN; intensiv); 1683 (Lactam) cm^{-1} .- UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 289 (sh; 3.62), 267 (sh; 3.77), 230 (4.12); Basenshift 315 (3.82), 275 (sh; 3.80), 253 (sh; 3.86) nm.- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 10.8 (s, br; 1H, NH, D_2O -Austausch), 7.76–7.30 (m; 4H, arom.), 3.80 (s; 3H, OMe), 3.38 (s; 2H, 5-H).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 167.2 (C-1), 159.5 (C-3), 141.6 (C-5a), 132.7 (C-9a), 131.5 (C-7), 130.5 (C-9), 127.0 (C-6), 126.7 (C-8), 117.9 (CN), 75.4 (C-4), 58.8 (OCH₃), 30.4 (C-5).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 214 (100; M^{++}).

1,2-Dihydro-3-methoxy-1-oxo-5H-2-benzazepin-4-carbonitril-Natriumsalz (**9aNa**)

1.07 g (5 mmol) **3a** werden mit einer Lösung von 0.12 g (5 mmol) Natrium in 20 ml Methanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne eingedunstet und der verbleibende, hellgelbe Niederschlag über Nacht bei 50°C getrocknet.- Ausb. 0.73 g (62%) hellgelbes Pulver.- Schmp. 116–117°C.- IR (KBr): 3400; 2954 (CH_2); 2183 (CN); 1603; 1581 cm^{-1} (Lactam).- UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 230 (4.29); Basenshift 316 (3.97), 276 (sh; 3.96), 252 nm (sh; 4.01).- 1H -NMR (D_2O): δ (ppm) = 7.52–7.17 (m; 4H, arom.), 3.60 (s; 3H, OMe), 3.04 (s; 2H, 5-H).- ^{13}C -NMR (D_2O): δ (ppm) = 178.9 (C-1), 172.4 (C-3), 144.7 (C-5a), 137.1 (C-9a), 135.6 (C-7), 130.6 (C-9), 129.1 (C-6), 127.8 (C-8), 126.9 (CN), 68.1 (C-4), 56.8 (OMe), 32.6 (C-5).

1,2-Dihydro-3-ethoxy-1-oxo-5H-2-benzazepin-4-carbonitril (**9b**)

Darstellung analog **9a** aus 2.14 g (10 mmol) **3a** und 1.15 g (50 mmol) Natrium in 50 ml Ethanol.- Ausb. 1.84 g (81%) feine, farblose Kristalle.- Schmp. 148–149°C (EtOH).- $C_{13}H_{12}N_2O_2$ (228.3) Ber. C 68.4 H 5.29 N 12.2 Gef. C 68.5 H 5.28 N 12.2.- IR (KBr): 3192 (NH); 3089 (Ar); 2983; 2964 (Et; CH_2); 2199 (CN; intensiv); 1678 cm^{-1} (Lactam).- UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 286 (sh; 3.75), 265 (sh; 3.90), 230 (4.24); Basenshift 315 (3.94), 275 (sh; 3.93), 252 nm (sh; 3.98).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 10.8 (s, br; 1H, NH, D_2O -Austausch), 7.80–7.30 (m; 4H, arom.), 4.13 (q, J = 7.0 Hz; 2H, OCH₂), 3.38 (s; 2H, 5-H), 1.12 (t; J = 7.0 Hz; 3H, CH₃).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 228 (100; M^{++}).

3-Amino-1,2-dihydro-1-oxo-5H-2-benzazepin-4-carbonitril (**10**)

2.14 g (10 mmol) **9a** und 15.40 g (200 mmol) Ammoniumacetat werden in 50 ml Methanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Der bereits in der Hitze gebildete, farblose Niederschlag wird nach dem Abkühlen abfiltriert, mit Methanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.- Ausb. 1.38 g (69%) farblose, kleine Kristalle.- Schmp. 269–270°C (EtOH).- $C_{11}H_9N_3O$ (199.2) Ber. C 66.3 H 4.55 N 21.1 Gef. C 66.4 H 4.69 N 21.1.- IR (KBr): 3431; 3338; 3280; 3231 (NH₂; NH); 2978; 2924; 2851 (CH_2); 2175 (CN; intensiv); 1666; 1641; 1615 (Lactam, C=C-NH₂) cm^{-1} .- UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 304 (sh; 3.63), 278 (sh; 3.88), 261 (3.99), 231 (4.24); Basenshift 311 (3.85), 282 nm (3.96).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 9.8 (s, br; 1H, NH, D_2O -Austausch), 7.74–7.26 (m; 4H, arom.), 6.0 (s, br; 2H, NH₂, D_2O -Austausch), 3.24 (s; 2H, 5-H).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ

(ppm) = 168.0 (C-1), 152.6 (C-3), 142.8 (C-5a), 132.7 (C-9a), 131.7 (C-7), 130.4 (C-9), 126.7 (C-6), 126.5 (C-8), 121.2 (CN), 63.0 (C-4), 31.1 (C-5).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 199 (100; M^{++}).

N-(4-Cyano-1,2-dihydro-1-oxo-5H-2-benzazepin-3-yl)formimidsäuremethylester (**12a**)

1.99 g (10 mmol) **10** werden mit 40 ml Orthoameisensäuretrimethylester (**11a**) unter Zusatz von 5–6 Tropfen Trifluoressigsäure 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der bei +2°C über Nacht gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Die verbleibende Mutterlauge engt man i. Vak. zur Trockne ein, wobei weiteres **12a** anfällt. Umkristallisieren aus Methanol.- Ausb. 2.32 g (96%) farblose Kristalle.- Schmp. 196–197°C (MeOH).- $C_{13}H_{11}N_3O_2$ (241.3) Ber. C 64.7 H 4.59 N 17.4 Gef. C 64.3 H 4.57 N 17.7.- IR (KBr): 3178; 3109 (NH); 2951; 2926 (CH_2 ; Me); 2210 (CN); 1663; 1627 cm^{-1} (Lactam; N=C-OMe).- UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 277 (4.11), 222 (4.39); Basenshift 310 (4.20), 259 (sh; 4.21), 232 nm (sh; 4.41).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 10.4 (s, br; 1H, NH, D_2O -Austausch), 8.22 (s; 1H, Methin-H), 7.78–7.30 (m; 4H, arom.), 3.78 (s; 3H, OMe), 3.48 (s; 2H, 5-H).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 167.4 (C-1), 161.5 (C=N), 152.6 (C-3), 140.7 (C-5a), 133.1 (C-9a), 132.8 (C-7), 130.5 (C-9), 127.2 (C-6), 127.0 (C-8), 119.1 (CN), 84.0 (C-4), 54.4 (OMe), 31.9 (C-5).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 241 (100; M^{++}).

N-(4-Cyano-1,2-dihydro-1-oxo-5H-2-benzazepin-3-yl)formimidsäureethylester (**12b**)

Darstellung analog **12a** aus 0.40 g (2 mmol) **10**, 10 ml Orthoameisensäuretriethylester (**11b**) und 1–2 Tropfen Trifluoressigsäure. Umkristallisation aus Ethanol.- Ausb. 0.44 g (86%) farblose Kristalle.- Schmp. 186–187°C (EtOH).- $C_{14}H_{13}N_3O_2$ (255.3) Ber. C 65.8 H 5.13 N 16.5 Gef. C 65.5 H 5.39 N 16.8.- IR (KBr): 3188; 3081 (NH); 2989; 2943 (CH_2 ; Et); 2205 (CN); 1673; 1651; 1616 cm^{-1} (Lactam; N=C-OEt).- UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 278 (4.14); Säureshift 230 (4.35); Basenshift 311 (4.17), 261 (sh; 4.16), 231 nm (sh; 4.39).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 10.4 (s, br; 1H, NH, D_2O -Austausch), 8.16 (s; 1H, Methin-H), 7.78–7.30 (m; 4H, arom.), 4.22 (q, J = 7.0 Hz; 2H, OCH₂), 3.48 (s; 2H, 5-H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH₃).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 255 (100; M^{++}).

N-(4-Cyano-1,2-dihydro-1-oxo-5H-2-benzazepin-3-yl)acetimid-säureethylester (**12c**)

Darstellung analog **12a** aus 1.00 g (5 mmol) **10**, 20 ml Orthoessigsäuretriethylester (**11c**) und 2–3 Tropfen Trifluoressigsäure. Umkristallisation aus Ethanol.- Ausb. 1.05 g (78%) farblose Kristalle.- Schmp. 136–137°C (EtOH).- $C_{15}H_{15}N_3O_2$ (269.3) Ber. C 66.9 H 5.61 N 15.6 Gef. C 66.9 H 5.84 N 15.4.- IR (KBr): 3195; 3080 (NH); 2992; 2956 (CH_2 ; CH₃); 2205 (CN); 1668; 1621; 1604 cm^{-1} (Lactam; N=C-OEt).- UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 269 (3.91), 288 (4.24); Basenshift 310 (3.96), 250 nm (sh; 4.02).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 10.2 (s, br; 1H; NH, D_2O -Austausch), 7.80–7.30 (m; 4H, arom.), 4.12 (q, J = 7.0 Hz; 2H, OCH₂), 3.48 (s; 2H, 5-H), 1.92 (s; 3H, CH₃), 1.23 (t; J = 7.0 Hz; 3H, CH₃).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 269 (91; M^{++}), 43 (100).

N-(4-Cyano-1,2-dihydro-1-oxo-5H-2-benzazepin-3-yl)formamidin (**13**)

0.48 g (2 mmol) **12a** werden bei 5–10°C 2 h in 40 ml ammoniakgesättigtem Ethanol gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.- Ausb. 0.26 g (58%) farblose, feine Kristalle.- Schmp. 271–272°C.- $C_{12}H_{10}N_4O$ (226.2) Ber. C 63.7 H 4.45 N 24.7 Gef. C 63.8 H 4.23 N 24.1.- IR (KBr): 3444; 3359; 3204 (NH₂; NH); 2928; 2855 (CH_2); 2193 (CN); 1669; 1636; 1585 cm^{-1} (Lactam; N=C-NH₂).- UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 288 (4.10), 233 (4.46); Säureshift 283 (4.09); Basenshift 296 nm

(4.10).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 10.0 (s, br; 1H, NH, D_2O -Austausch), 7.74 (s; 1H, Methin-H), 7.4 (s, br; 2H, NH_2 , D_2O -Austausch), 7.67-7.25 (m; 4H, arom.), 3.35 (s; 2H, 5-H).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 226 (100; M^{++}).

N-(4-Cyano-1,2-dihydro-1-oxo-5H-2-benzazepin-3-yl)-*N'*,*N'*-dimethylformamidin (**15a**)

0.40 g (2 mmol) **10** werden mit 7.5 ml Dimethylformamidmethylacetat (**14a**) 30 min unter Rückfluß erhitzt. Beim Stehen bei +2°C fallen feine Nadeln aus, die abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert werden.- Ausb. 0.35 g (69%) farblose, feine Kristallnadeln.- Schmp. 205-206°C (EtOH).- $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ (254.3) Ber. C 66.1 H 5.54 N 22.0 Gef. C 65.6 H 5.21 N 21.9.- IR (KBr): 3168; 3045 (NH); 2922 (CH_2); 2192 (CN); 1658; 1629; 1594 (Lactam; $\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) cm^{-1} .- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 303 (4.36), 239 (4.50); Säureshift 279 (4.24), 229 (4.52); Basenshift 315 (4.37), 270 nm (4.51).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 10.0 (s, br; 1H, NH, D_2O -Austausch), 7.89 (s; 1H, Methin-H), 7.74-7.28 (m; 4H, arom.), 3.35 (s; 2H, 5-H), 3.04 (s; 3H, NCH_3), 2.91 (s; 3H, NCH_3).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 254 (100; M^{++}).

N-(4-Cyano-1,2-dihydro-1-oxo-5H-2-benzazepin-3-yl)-*N'*,*N'*-dimethylacetamidin (**15b**)

1.00 g (5 mmol) **10** und 1.00 g (7.5 mmol) Dimethylacetamidmethylacetat (**14b**) werden in 10 ml Methanol 2 h zum Sieden erhitzt. Beim Stehen bei +2°C fallen feine Nadeln aus, die abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert werden.- Ausb. 0.84 g (63%) farblose, feine Kristallnadeln.- Schmp. 109-191°C (MeOH).- $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (268.32) Ber. C 67.2 H 6.00 N 20.9 Gef. C 67.8 H 6.10 N 21.0.- IR (KBr): 3197; 3080 (NH); 2957; 2883 (CH_2 ; CH_3); 2198 (CN); 1672; 1620; 1592 cm^{-1} (Lactam; $\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$).- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 286 (4.08), 228 (4.42); Säureshift 271 (4.11); Basenshift 285 nm (4.08).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 9.8 (s, br; 1H, NH, D_2O -Austausch), 7.78-7.27 (m; 4H, arom.), 3.37 (s; 2H, 5-H), 2.96 (s; 6H, 2 x NCH_3), 1.95 (s; 3H, CH_3).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 268 (100; M^{++}).

4-Amino-5H-pyrimido[4,5-c]2-benzazepin-10(11H)-on (**16a**)

Variante A: 2.41 g (10 mmol) **12a** und 19.25 g (250 mmol) Ammoniumacetat werden in 25 ml Methanol 1 h zum Sieden erhitzt, wobei ein Teil von **16a** bereits ausfällt. Nach dem Erkalten filtriert man den Niederschlag ab, wäscht mit viel Methanol nach und fällt aus DMF/ H_2O um.

Variante B: 0.51 g (2 mmol) **15a** und 3.85 g (50 mmol) Ammoniumacetat werden in 7.5 ml Methanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie Variante A.

Variante C: 0.23 g (1 mmol) **13** werden in 5 ml Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt, dann wird der Ansatz zur Trockne eingengt und das Rohprodukt aus DMF/ H_2O umgefällt.

Ausb. Variante A: 2.08 g (92%), Variante B: 0.32 g (71%), Variante C: 0.19 g (84%) farbloses, amorphes Pulver.- Schmp. 321-322°C (DMF/ H_2O).- $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ (226.2) Ber. C 63.7 H 4.46 N 24.7 Gef. C 63.3 H 4.52 N 24.4.- IR (KBr): 3474; 3444; 3316; 3212 (NH_2 ; NH); 2862 (CH_2); 1661 cm^{-1} (Lactam).- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 279 (3.75), 231 (4.30); Säureshift 287 (3.95), 228 (4.28); Basenshift 290 nm (3.90).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 10.5 (s, br; 1H, NH, D_2O -Austausch), 8.04 (s; 1H, 2-H), 7.76-7.24 (m; 4H, arom.), 7.1 (s, br; 2H, NH_2 , D_2O -Austausch), 3.75 (s; 2H, 5-H).- $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 167.8 (C-10), 161.4 (C-4), 155.4 (C-11a), 155.1 (C-2), 140.4 (C-5a), 132.4 (C-9a), 132.1 (C-7), 130.0 (C-9), 126.8 (C-6), 126.7 (C-8), 103.0 (C-4a), 27.8 (C-5).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 226 (100; M^{++}).

4-Amino-2-methyl-5H-pyrimido[4,5-c]2-benzazepin-10(11H)-on (**16b**)

Variante A: Darstellung analog **16a**, Variante A, aus 0.27 g (1 mmol) **12c** und 2.31 g (30 mmol) Ammoniumacetat in 10 ml Methanol.

Variante B: Darstellung analog **16a**, Variante B, aus 0.27 g (1 mmol) **15b** und 2.31 g (30 mmol) Ammoniumacetat in 10 ml Methanol.- Ausb. Variante A: 0.17 g (71%), Variante B: 0.15 g (63%) farbloses, amorphes Pulver.- Schmp. 297-298°C (DMF/ H_2O).- $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (240.3) Ber. C 64.9 H 5.03 N 23.3 Gef. C 64.6 H 5.26 N 23.3.- IR (KBr): 3398; 3175 (NH; NH_2); 2903; 2852 (CH_2 ; CH_3); 1656; 1641 cm^{-1} (Lactam).- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 280 (3.90), 230 (4.43); Säureshift 288 nm (4.07).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 10.3 (s, br; 1H, NH, D_2O -Austausch), 7.74-7.41 (m; 4H, arom.), 6.9 (s, br; 2H, NH_2 , D_2O -Austausch), 3.71 (s; 2H, 5-H), 2.22 (s; 3H, CH_3).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 240 (100; M^{++}).

4-Amino-10-chlor-5H-pyrimido[4,5-c]2-benzazepin (**17**)

0.23 g (1 mmol) **16a** und 0.21 g (1 mmol) PCl_5 werden in 10 ml frisch destilliertem POCl_3 mit 2 Tropfen Pyridin 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die klare, braune Lösung i. Vak. zur Trockne eingengt und nach Zusatz von etwas Eiswasser mit 10proz. Sodalösung ein pH 7-8 eingestellt. Die getrübe Lösung bewahrt man bei +2°C über Nacht auf, wobei sich ein schmutzig-gelber Niederschlag absetzt. Nach Abfiltrieren wird mit Wasser gewaschen und durch Kristallisation aus viel Ethanol gereinigt.- Ausb. 0.12 g (49%) gelbes Pulver.- Schmp. 295-296°C (EtOH).- $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4$ (244.7) Ber. C 58.9 H 3.71 N 22.8 Gef. C 59.4 H 3.70 N 21.1.- IR (KBr): 3343; 3182 (NH_2); 2921; 2851 (CH_2); 1662 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 253 (sh; 4.07), 232 (sh; 4.23); Säureshift 263 nm (4.06).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 8.11 (s; 1H, 2-H), 7.77-7.53 (m; 4H, arom.), 7.2 (s, br; 2H, NH_2 , D_2O -Austausch), 3.62 (s; 2H, 5-H).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 246/244 (29/100; M^{++}).

4-Amino-10-(*N*-methylpiperazino)-5H-pyrimido[4,5-c]2-benzazepin (**19a**)

Variante A: 1.22 g (5 mmol) **17** und 2.50 g (25 mmol) *N*-Methylpiperazin (**18a**) werden in 50 ml Ethanol 4 h zum Sieden erhitzt. Der bereits in der Hitze gebildete, farblose Niederschlag wird nach dem Erkalten abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und sc an KG ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 7 + 3) gereinigt.

Variante B: 0.38 g (1 mmol) **22** werden mit 2-3 Tropfen Eisessig in 5.00 g (50 mmol) *N*-Methylpiperazin (**18a**) ($\text{Kp}_{760} = 138^\circ\text{C}$) 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 40 ml Aceton bildet sich ein ockerfarbener Niederschlag, der abfiltriert und, wie bei Variante A beschrieben, gereinigt wird.- Ausb. Variante A: 0.63 g (41%), Variante B: 0.14 g (45%) farbloses, amorphes Pulver.- Schmp. 326-327°C (DMF/ H_2O).- $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6$ (308.3) Ber. C 66.2 H 6.53 N 27.2 Gef. C 65.7 H 6.47 N 27.0.- IR (KBr): 3332; 3142 (NH_2); 2968; 2937; 2855; 2792 (CH_2 ; NCH_3); 1656 cm^{-1} (Amidin).- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 307 (4.25), 272 (sh; 4.21), 236 (sh; 4.42); Säureshift 319 (4.41), 257 (4.37), 222 nm (4.37).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 7.89 (s; 1H, 2-H), 7.52-7.31 (m; 4H, arom.), 6.6 (s, br; 2H, NH_2 , D_2O -Austausch), 3.87 (d, $J = 13.5$ Hz; 1H, 5 α -H), 3.64-3.40 (m; 4H, 2'-H, 6'-H), 2.93 (d, $J = 13.5$ Hz; 1H, 5 β -H), 2.49-2.29 (m; 4H, 3'-H, 5'-H), 2.21 (s; 3H, NCH_3).- $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$): δ (ppm) = 163.1, 163.0 (C-10, C-4), 160.5 (C-11a), 155.4 (C-2), 142.2 (C-5a), 132.0 (C-9a), 128.5 (C-7), 127.4, 127.2 (C-6, C-9), 127.0 (C-8), 105.5 (C-4a), 55.2 (C-3', C-5'), 46.0 (C-2', C-6', NCH_3), 29.4 (C-5).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 308 (11; M^{++}), 83 (100).

4-Amino-10-morpholino-5H-pyrimido[4,5-c]2-benzazepin (**19b**)

0.25 g (1 mmol) **17** und 0.44 g (5 mmol) Morpholin (**18b**) werden in 10 ml Ethanol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie **19a**, Variante A.- Ausb. 0.13 g (44%) farbloses, amorphes Pulver.- Schmp. > 300°C (DMF/ H_2O).- $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ (275.3) Ber. C 65.0 H 5.81 N 23.7 Gef. C 64.5

H 5.95 N 22.4.- IR (KBr): 3339; 3171 (NH₂); 2965; 2922; 2847 (CH₂); 1670 cm⁻¹ (Amidin).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 307 (4.15), 234 (sh; 4.33), 220 (sh; 4.37); Säureshift 323 (4.39), 256 (4.21), 222 nm (4.24).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.90 (s; 1H, 2-H), 7.59-7.24 (m; 4H, arom.), 6.6 (s, br; 2H, NH₂, D₂O-Austausch), 3.88 (d, J = 13.5 Hz; 1H, 5α-H), 3.54 (s, br; 4H, 3'-H, 5'-H), 3.48 (s, br; 4H, 2'-H, 6'-H), 2.97 (d, J = 13.5 Hz; 1H, 5β-H).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 295 (43; M⁺), 294 (100; M - H)⁺.

4-Amino-10-piperidino-5H-pyrimido[4,5-c]2-benzazepin (**19c**)

0.25 g (1 mmol) **17** und 0.43 g (5 mmol) Piperidin (**18c**) werden in 10 ml Ethanol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie **19a**, Variante A.- Ausb. 0.12 g (41%) farbloses, amorphes Pulver.- Schmp. > 300°C (DMF/H₂O).- C₁₇H₁₉N₅ (293.4) Ber. C 69.6 H 6.53 N 23.8 Gef. C 69,3 H 6.08 N 22.7.- IR (KBr): 3342; 3167 (NH₂); 2943; 2930; 2849 (CH₂); 1668 (Amidin) cm⁻¹. UV (MeOH): λ max (lg ε) = 309 (4.34), 234 (sh; 4.45), 221 (sh; 4.50); Säureshift 325 (4.54), 254 (sh; 4.32), 236 (sh; 4.33), 222 (4.36) nm.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.87 (s; 1H, 2-H), 7.80-7.34 (m; 4H, arom.), 6.5 (s, br; 2H, NH₂, D₂O-Austausch), 3.87 (d, J = 14.5 Hz; 1H, 5α-H), 3.5 (s, br; 4H, 2'-H, 6'-H), 2.91 (d, J = 14.5 Hz; 1H, 5β-H), 1.6 (s, br; 6H, 3'-H, 4'-H, 5'-H).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 293 (35; M⁺), 292 (100; M - H)⁺.

4-Amino-5H-pyrimido[4,5-c]2-benzazepin-10(11H)-thion (**20**)

2.26 g (10 mmol) **16a** und 3.00 g (13.5 mmol) P₂S₅ werden in 50 ml getrocknetem Pyridin 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt die Lösung i. Vak. ein und versetzt den braunen, harzigen Rückstand unter Rühren mit 100 ml 10proz. Sodalösung. Es bildet sich ein gelber, amorpher Niederschlag, den man nach dem Abfiltrieren mit Wasser neutral wäscht und aus DMF/H₂O umfällt.- Ausb. 0.23 g (95%) gelbes, amorphes Pulver.- Schmp. 298-299°C (DMF/H₂O).- C₁₂H₁₀N₄S (242.3) Ber. C 59.4 H 4.16 N 23.1 Gef. C 59,9 H 4.46 N 25.1.- IR (KBr): 3453; 3313; 3127 (NH₂; NH); 2918 (CH₂); 1651; 1562 (Thiolactam) cm⁻¹. UV (MeOH): λ max (lg ε) = 333 (4.03), 239 (4.11); Säureshift 343 (4.11), 269 (sh; 3.90), 248 (sh; 3.91) nm.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 12.5 (s, br; 1H, NH, D₂O-Austausch), 8.10 (s; 1H, 2-H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz; 1H, 9-H), 7.48-7.28 (m; 3H, arom.), 7.2 (s, br; 2H, NH₂, D₂O-Austausch), 3.67 (s; 2H, 5-H).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 200.9 (C-10), 161.5 (C-4), 155.7 (C-11a), 154.5 (C-2), 138.9 (C-5a), 138.4 (C-9a), 132.7 (C-7), 132.2 (C-9), 126.6 (C-6), 126.2 (C-8), 107.2 (C-4a), 27.2 (C-5).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 242 (100; M⁺).

4-Amino-10-(4-nitrobenzylthio)-5H-pyrimido[4,5-c]2-benzazepin (**22**)

Zu einer Lösung von 0.18 g (8 mmol) Natrium in 15 ml Ethanol gibt man 0.97 g (4 mmol) **20** und setzt eine Lösung von 0.69 g (4 mmol) 4-Nitrobenzylchlorid (**21**) in 10 ml Ethanol zu. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, die Lösung 5 h bei +2°C aufbewahrt und der ockerfarbene Nieder-

schlag abgesaugt. Man reinigt sc an KG (CHCl₃/MeOH 9 + 1).- Ausb. 0.89 g (59%) gelbliches, amorphes Pulver.- Schmp. 250-251°C (DMF/H₂O).- C₁₉H₁₅N₅O₂S (377.4) Ber. C 60.4 H 4.01 N 18.5 Gef. C 60,8 H 4.14 N 16.4.- IR (KBr): 3467; 3153 (NH₂); 2930; 2852 (CH₂); 1653; 1573 (Thiolactimether); 1553 cm⁻¹ (NO₂).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 270 (4.56); Säureshift 326 (sh; 4.34), 272 nm (4.60).- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.36 (s; 1H, 2-H), 8.19, 7.66 (AA',BB'); 4H, 3'-H, 5'-H, 2'-H, 6'-H), 7.73 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 1.5 Hz; 1H, 9-H), 7.49 (t, J₁ = J₂ = 8.0 Hz, J₃ = 1.5 Hz; 1H, 7-H), 7.36 (t, J₁ = J₂ = 8.0 Hz, J₃ = 1.5 Hz; 1H, 8-H), 7.28 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 1.5 Hz; 1H, 6-H), 5.1 (s, br; 2H, NH₂, D₂O-Austausch), 4.62 (s; 2H, SCH₂), 3.40 (s; 2H, 5-H).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 377 (58; M⁺), 209 (100; M - SCH₂C₆H₄NO₂)⁺.

Literatur

- 1 R. Troschütz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 485-489.
- 2 E. Eichenberger, *Arzneim.-Forsch.* **1984**, 34, 110-113.
- 3a G.S.F. Ruigt, B. Kemp, C.M. Groenhout, H.A.C. Kamphuisen, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1990**, 38, 551-554; *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 91358p.
- 3b M. Mattila, M.J. Mattila, M. Vrijmoed-deVries, T. Kuitunen, *Pharmacol. Toxicol.* **1989**, 65, 81-88; *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 166806c.
- 4 E.L. Eliel, D.E. Rivard, *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1252-1256.
- 5 E.C. Taylor, D.C. Palmer, T.J. George, S.R. Fletcher, C.P. Tseng, P.J. Harrington, *J. Org. Chem.* **1983**, 38, 4852-4860.
- 6a E. Diez-Barra, A. de la Hoz, A. Moreno, P. Sanchez-Perdu, *Synthesis* **1989**, 391-393.
- 6b E. Diez-Barra, A. de la Hoz, A. Moreno, P. Sanchez-Perdu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2589-2592.
- 7 C. Brown, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 1818-1820.
- 8 M.A. Weinberger, R.M. Heggie, H.L. Holmes, *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 2585-2593.
- 9 B. Gregory, W. Hinz, R.A. Jones, J. Sepulveda Arques, *J. Chem. Research (S)* **1984**, 311; *J. Chem. Research (M)* **1984**, 2801-2821.
- 10 L. Fuentes, A. Lorente, J.L. Soto, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 273-276.
- 11 P. Victory, J. Diago, *Afinidad* **1978**, 35, 161-165; *Chem. Abstr.* **1978**, 89, 179515j.
- 12 F. Hunziker, E. Fischer, J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 1588-1599.
- 13 R. Chermat, B. Thierry, J.A. Mico, L. Steru, P. Simon, *J. Pharmacol.* **1986**, 17, 348-350; *Chem. Abstr.* **1987**, 106, 12213s.
- 14 M. Bourin, M. Poncelet, R. Chermat, P. Simon, *Arzneim.-Forsch.* **1983**, 33, 1173-1176.
- 15 J.R. Boissier, P. Simon, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **1965**, 158, 212-221; *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 5640h.
- 16 C.H. Eugster, L. Lechner, E. Jenny, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 57, 543-572.
- 17a W. Ried, E. Köhler, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 598, 145-148.
- 17b E. Matthews, D.G. Kugler, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 266-268.
- 18 P. Kolsaker, K. Hellebostad, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1980**, 34, 721-729.

[Ph111]