

## Chemospezifität und Regioselektivität bei der Cycloaddition von Diazoalkanen an 1*H*-1,2-Diazepine

Paul Gesche<sup>a</sup>, François Klinger<sup>a</sup>, Wolfgang Müller<sup>b</sup>, Jacques Streith<sup>\*a</sup>, Henri Strub<sup>a</sup> und Reiner Sustmann<sup>\*b</sup>

Ecole Nationale Supérieure de Chimie, Université de Haute-Alsace<sup>a</sup>,  
3 rue A. Werner, F-68093 Mulhouse Cédex,

Institut für Organische Chemie, Universität-GHS Essen<sup>b</sup>,  
Universitätsstr. 5, D-4300 Essen

Eingegangen am 22. Februar 1985

1*H*-1,2-Diazepine **1** reagieren mit Diazoalkanen chemospezifisch, jedoch nur regioselektiv, an der 4-Doppelbindung zu „direkten“ und „inversen“ Pyrazolinodiazepinen (**3, 4, 6–21**). Dabei nimmt die Reaktivität von Diazomethan (DAM) über Diazoethan (DAE) zu Diazoisopropan (DAP) deutlich zu, was mit MNDO-Rechnungen in guter Übereinstimmung steht. Nach den AO-Koeffizienten der Grenzorbitale sollten diese konzertierten Cycloadditionen keine Regiospezifität, sondern nur eine gewisse Regioselektivität aufweisen, was wiederum durch das Experiment bewiesen wurde. Von allen Edukten reagieren die beiden 1-Benzoyldiazepine **1e** und **f** am besten, wobei die „inversen“ Addukte für **1e** überhaupt nicht und für **1f** nur in geringem Ausmaße auftreten. Eine Methylgruppe in 3-Stellung der Diazepine **1** hat allgemein zur Folge, daß die Wannenkonformation der entsprechenden Diazepine stärker ausgeprägt ist, wobei die Regioselektivität noch abnimmt.

### Chemospecificity and Regioselectivity during Cycloaddition Reactions of Diazoalkanes with 1*H*-1,2-Diazepines

1*H*-1,2-Diazepines **1** react in a chemospecific way, but only regioselectively, at the 4-double bond with diazoalkanes to form “direct” and “inverse” pyrazolinodiazepines (**3, 4, 6–21**). A dramatic rate increase is observed when going from diazomethane to diazoethane and to diazoisopropane, a result which agrees quite well with MNDO calculations. Considering the AO coefficients of the frontier MO's which come into interaction during these concerted cycloadditions, the cycloadditions are unlikely to occur in a regiospecific manner; only a slight regioselectivity is predicted and found in most of the cases. 1-Benzoyldiazepines **1e** and **f** proved to be the fastest reacting educts with no formation of the “inverse” adducts with **1e** and only in poor yield with **1f**. Diazepines bearing a 3-methyl group have a more pronounced boat-shaped conformation than their non-alkylated homologues. As a consequence, the regioselectivity of the 1,3-dipolar cycloadditions is decreasing.

### 1*H*-1,2-Diazepine als Synthone zum Aufbau von neuartigen polyheterocyclischen Molekülen

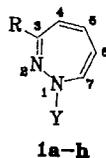
Vor einigen Jahren haben wir zusammenfassend über die Herstellung und das chemische und physikalische Verhalten von 1*H*-1,2-Diazepinen berichtet<sup>1)</sup>. Letztere gehen

verschiedene Cycloadditionstypen ein, je nachdem sie mit Ketenen, mit Dienophilen, mit Dienen oder mit 1,3-Dipolen zur Reaktion gebracht werden.

Die drei Doppelbindungen der Diazepine **1**, die man durch photoinduzierte Ringerweiterung der entsprechenden isomeren Pyridiniumimide erhält<sup>1)</sup>, sind nur teilweise konjugiert, da diese heterocyclischen Moleküle nicht planar sind<sup>2)</sup>. Zu erkennen sind mehrere funktionelle Gruppen: Amide (Y = COR; COAr), Sulfonamide (Y = SO<sub>2</sub>Ar) oder Urethane (Y = CO<sub>2</sub>R); eine Iminfunktion in 2,3-Stellung; ein konjugiertes, jedoch nichtplanares Dien zwischen C-4 und C-7. Es bestehen Wechselwirkungen zwischen all diesen funktionellen Gruppen; so muß zum Beispiel die 6,7-Doppelbindung auch als Bestandteil eines *N*-acylierten oder *N*-sulfonylierten Enamins betrachtet werden. Die Röntgenstrukturanalyse<sup>2)</sup> des 1-Tosyldiazepins **1g** (Abb. 1) zeigt, daß dieses Molekül in einer wannenförmigen Konformation vorliegt und daß somit der Dienteil nicht planar sein kann; in Lösung unterliegen Diazepine übrigens einer schnellen konformationellen Inversion<sup>2)</sup>. Im festen Zustand sind die Diazepinmoleküle in einer Anordnung gestapelt, bei der die Atome N-2, C-3, C-6 und C-7 praktisch koplanar sind; der „Bugteil“ (N-2–N-1–C-7) bildet mit letzteren Atomen einen Winkel von etwa 73°, der „Heckteil“ (C-3–C-4–C-5–C-6) einen Winkel von etwa 35°. Eine solche Geometrie führt zu dem Schluß, daß die Imindoppelbindung kaum mit dem Butadienteil konjugiert ist.

Tab. 1. In dieser Publikation verwendete Diazepine<sup>3)</sup>

	Y	R	Y	R
<b>1a</b>	CO <sub>2</sub> Et	H	<b>1e</b>	COPh
<b>b</b>	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	<b>f</b>	COPh
<b>c</b>	CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	H	<b>g</b>	Ts
<b>d</b>	CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	CH <sub>3</sub>	<b>h</b>	Ts
				CH <sub>3</sub>



Wir haben auch ein Diazepin nach der MNDO-Methode mit vollständiger Geometrieoptimierung berechnet. Für das 1-(Methoxycarbonyl)-1*H*-1,2-diazepin (**1**, Y = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R = H) ergab sich eine wannenförmige Struktur (Abb. 1, rechts), in der die Winkel der drei Ebenen bei 86° und 22° liegen. Die berechneten geometrischen Parameter sind somit denen vergleichbar, die durch Röntgenstrukturanalyse gefunden wurden.

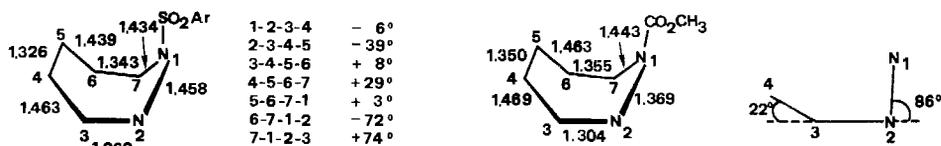


Abb. 1. Links: Aus der Röntgenstrukturanalyse von 1-Tosyl-1*H*-1,2-diazepin (**1g**) erhaltene geometrische Parameter; rechts: Konformation und geometrische Parameter von 1-(Methoxycarbonyl)-1*H*-1,2-diazepin, nach der MNDO-Methode mit vollständiger Geometrieoptimierung berechnet

Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie liefert Aufschluß über die Elektronendichte der Ringkohlenstoffatome einer Reihe von Diazepinen (Tab. 2). So beobachtet man zum Bei-

spiel eine Abschirmung der Kohlenstoffatome C-4 und C-6, die eine Folge des Dienamin-Charakters dieses Teils des Moleküls ist. Des weiteren bewirkt eine 3-Methylgruppe einen entgegengesetzten Effekt auf die chemische Verschiebung von C-4.

Insgesamt erlauben diese physikalischen Parameter eine einigermaßen akzeptable Interpretation der Cycloadditionsreaktionen (Ort und Orientierung der Reaktion), die man mit 1,2-Diazepinen beobachtet.

Tab. 2. Chemische Verschiebungen der Ringkohlenstoffatome einiger Diazepine ( $^{13}\text{C}$ -NMR)

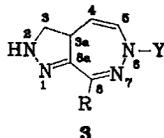
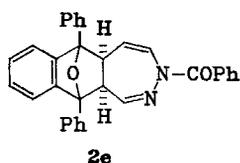
	Lösungsmittel	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<b>1a</b>	$\text{CDCl}_3$	159.38	130.30	139.24	119.57	134.32
<b>1c</b>	$\text{CDCl}_3$	158.12	129.52	138.17	118.08	133.62
<b>1e</b>	$\text{CDCl}_3$	159.51	130.43	139.61	120.41	133.87
<b>1f</b>	$\text{CDCl}_3$	169.25	132.96	137.58	120.25	134.50
<b>1g</b>	$[\text{D}_6]\text{DMSO}$	158.61	131.60	139.07	120.44	133.15
<b>1h</b>	$[\text{D}_6]\text{DMSO}$	167.16	134.00	137.24	119.88	133.77

Sasaki hat schon vor geraumer Zeit gezeigt, daß weder Maleinsäureanhydrid noch Acetylendicarbonsäure-dimethylester noch Azodicarbonsäure-diethylester  $[\pi 2_s + \pi 4_s]$ -Cycloadditionen mit Diazepinen eingehen<sup>4)</sup>. Dagegen gibt Tetracyanethylen und vor allem 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion mit Diazepinen die erwarteten Diels-Alder-Addukte<sup>4,5)</sup>. Somit reagiert der Butadienteil der Diazepine, obwohl durch  $\pi$ -Elektronen etwas angereichert, nur mit den reaktionsfreudigeren Dienophilen. Diese schwache Diels-Alder-Reaktivität ist wahrscheinlich auf die nicht-planare Geometrie des Butadienanteils der Diazepine zurückzuführen.

Wir haben versucht, die Doppelbindungen spezifisch mit einigen Reagenzien in neue polyheterocyclische Systeme überzuführen. So gelang zum Beispiel die  $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ -Cycloaddition von Benzonitril-*N*-oxid an die 2,3-C=N-Doppelbindung einiger Diazepine<sup>6)</sup>. Dieselbe Imin Doppelbindung reagiert auch mit Ketenen (jedoch nicht-konzentriert), wobei die erwarteten  $\beta$ -Lactame entstehen<sup>7)</sup>.

1,3-Diphenylisobenzofuran reagiert, scheinbar chemospezifisch, mit der 4,5-Doppelbindung von 1-Benzoyl-1*H*-1,2-diazepin (**1e**), wobei das Addukt **2e** in einer langsamen Reaktion und nur mit 55% Ausbeute entsteht.

Diazoalkane reagieren ebenfalls mit den 4,5-Doppelbindungen einer Reihe von Diazepinen, wobei Pyrazolin-Addukte entstehen<sup>5,8,9)</sup>. So reagiert zum Beispiel Diazomethan mit dem Diazepin **1e** in 90proz. Ausbeute zu dem 2-Pyrazolin-Addukt **3e**. Dieser Cycloadditionstyp ist chemospezifisch (nur die 4,5-Doppelbindung wird angegriffen), ein Resultat, das allgemeingültig ist, wie weiter unten gezeigt wird.



	Y	R
<b>3e</b>	COPh	H
<b>3f</b>	COPh	$\text{CH}_3$
<b>3h</b> <sup>9)</sup>	Ts	$\text{CH}_3$

Wir beschreiben im folgenden eine Reihe von Cycloadditionen von Diazomethan (DAM), Diazoethan (DAE) und 2-Diazopropan (DAP) mit 1,2-Diazepinen. Die so erhaltenen bicyclischen Addukte sind Zwischenprodukte, die zur Herstellung von Homodiazepinen und von Tetraazaazulenen Verwendung finden. Das zuerst gesetzte Ziel – Synthese von Homodiazepinen – wurde schon erreicht: so reagiert zum Beispiel das Diazepin **1a** mit DAP zum 2-Pyrazolin-Addukt **4a**, dessen Pyrolyse das erwartete Homodiazepin **5a** liefert<sup>9</sup>. Das zweite Ziel – Synthese von Tetraazaazulenen – wird seit einigen Jahren in unserem Arbeitskreis verfolgt<sup>9,10</sup>; diese Arbeiten sind noch nicht abgeschlossen.

### Cycloaddition von Diazoalkanen an 1*H*-1,2-Diazepine, die in 3-Stellung keinen Substituenten aufweisen

Diazepine reagieren mit DAM langsam<sup>9</sup>: nur sehr lange Reaktionszeiten (mehrere Tage) führen zu den erwünschten Addukten, wie etwa **3e** (Ausb. 90%). Das erwartete primäre Addukt – also das isomere 1-Pyrazolin-Addukt – führt unter den angewandten Reaktionsbedingungen durch eine Prototropie zu dem konjugierten, also stabileren, 2-Pyrazolin **3e**. Dessen Struktur geht aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum hervor (Tab. 3). Charakteristisch ist vor allem das Vorhandensein eines AMX-Teils für die Wasserstoffatome 5-/4-/3a-H, ein Befund, der eindeutig Lage und Orientierung der Cycloaddition ermitteln läßt.

	Y	R		
<b>4a</b> <sup>5)</sup>	CO <sub>2</sub> Et	H		
<b>e</b>	COPh	H		
<b>f</b>	COPh	CH <sub>3</sub>		
<b>g</b> <sup>5)</sup>	Ts	H		

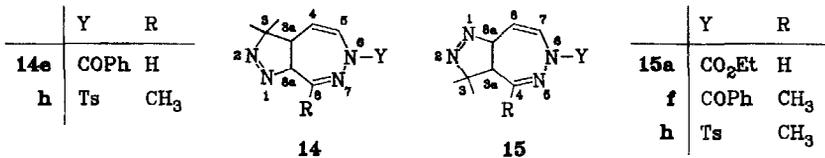
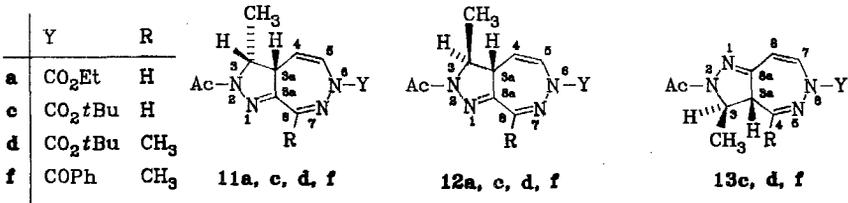
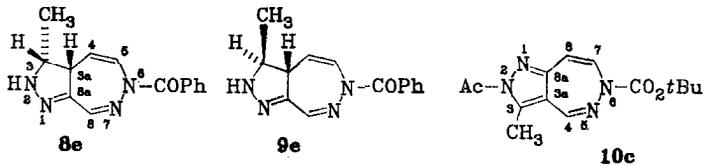
Da die Ausbeute an Addukt **3e** hoch ist, waren wir geneigt, die Cycloaddition von DAM mit dem Diazepin **1e** als eine regiospezifische Reaktion anzusehen. Diese Schlußfolgerung war jedoch zu optimistisch, da zum Beispiel 1-Tosyl-1*H*-1,2-diazepin (**1g**), nach sukzessiver Behandlung mit DAM und Acetanhydrid, in hoher Ausbeute (89%) zu einem Gemisch von 2-Pyrazolin-Addukten führte: neben dem erwarteten Addukt **6g** (Ausb. 67%) isoliert man auch noch sein Regioisomeres **7g** (22%), dessen Struktur durch die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren bewiesen ist.

	Y	R				Y	R
<b>6a</b>	CO <sub>2</sub> Et	H					
<b>c</b>	CO <sub>2</sub> tBu	H					
<b>d</b>	CO <sub>2</sub> tBu	CH <sub>3</sub>					
<b>e</b>	COPh	H					
<b>f</b> <sup>9)</sup>	COPh	CH <sub>3</sub>				<b>6</b>	<b>7</b>
<b>g</b> <sup>9)</sup>	Ts	H			<b>d</b>	CO <sub>2</sub> tBu	CH <sub>3</sub>
					<b>g</b>	Ts	H

Im folgenden werden wir die Pyrazolinderivate des Typs **3 direkte Addukte** und Pyrazolinderivate des Typs **7 inverse Addukte** nennen.

Auf analoge Weise reagiert das Diazepin **1c** mit DAM (Reaktionsdauer 13 Tage!), wobei nach Acetylierung die beiden Regioisomeren **6c** (48%) und **7c** (12%) entstehen.

In der Absicht, die Reaktionszeiten herabzusetzen, haben wir reaktivere Diazoalkane eingesetzt, nämlich Diazoethan (DAE) und 2-Diazoopropan (DAP), wobei letzteres das weit reaktivere dieser hier angewandten Diazoalkane ist. DAE reagiert mit dem Diazepin **1e** zu den zwei direkten Addukten **8e** (38%) und **9e** (38%), die durch fraktionierte Kristallisation in reiner Form erhalten werden. Setzt man **1c** mit DAE um, so erhält man, nach Acetylierung des Reaktionsgemisches, zwei direkte Addukte **11c** (36%) und **12c** (32%), die diastereomer sind, ein inverses Addukt **13c** (23%) und dessen oxidiertes Derivat **10c** (1.5%). Die Strukturen werden weiter unten diskutiert und bewiesen.

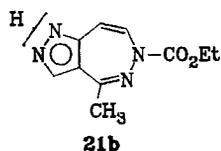
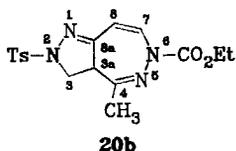
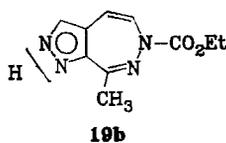
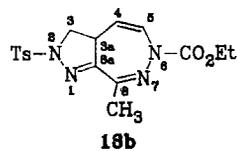
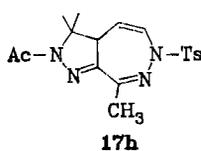
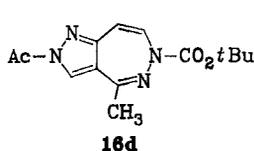


DAP reagiert mit allen Diazepinen, die wir getestet haben, und zwar schon bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , ein Befund, der die hohe Reaktivität dieses Diazoalkans beweist<sup>11)</sup>. Man erhält zum Beispiel bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit dem Diazepin **1e** das direkte und primäre Addukt **14e** schon nach drei Stunden (Ausb. 78%). Die Isomerisierung von **14e** in das entsprechende 2-Pyrazolinderivat **4e** vollzieht sich schnell bei höherer Temperatur in Lösung<sup>9)</sup>. Das Diazepin **1a** reagiert mit DAP ebenfalls bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , jedoch ist die Reaktionsdauer viel länger (2 Tage); man isoliert in diesem Fall direkt das schon bekannte 2-Pyrazolin-Addukt **4a**<sup>5)</sup> (49%) und kleine Mengen des primären inversen Addukts **15a**, das instabil ist. Somit ist die Cycloadditionsreaktion der Diazoalkane mit einer Reihe von Diazepinen keine regiospezifische Reaktion, wie wir es auf der Basis von unvollständigen experimentellen Resultaten früher geschrieben hatten<sup>5,9)</sup>. Diese Cycloadditionen sind lediglich regioselektiv.

### Cycloaddition von Diazoalkanen mit 1*H*-1,2-Diazepinen, die in 3-Stellung eine Methylgruppe aufweisen

Die Gegenwart einer Alkylgruppe in 3-Stellung sollte eine Konformationsänderung bewirken, und zwar im Sinne einer Vertiefung der Wannenkonformation. Als Folge war mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine Regioselektivitätsänderung zu erwarten.

So reagiert zum Beispiel das 3-methylierte Diazepin **1d** mit DAM, wobei nach Acetylierung des Reaktionsgemischs drei Produkte entstehen: das direkte Addukt **6d** (24%), das inverse Addukt **7d** (24%) sowie das Oxidationsprodukt dieses letzteren, nämlich **16d** (9%). Auf ähnliche Weise wird das Diazepin **1b** mit DAM, nach Tosylierung des Reaktionsgemischs, in die Addukte **18b** (30%) und **20b** (20%) übergeführt. Daneben erhält man noch die entsprechenden oxidierten Addukte **19b** und **21b** (nicht tosylierte Pyrazole). Dagegen konnte im Falle des Diazepins **1f** nur das direkte Addukt **3f** (72%) isoliert werden; behandelt man die Kristallisationsmutterlauge von **3f** mit Acetanhydrid, so erhält man noch das Produkt **6f** (9.5%), das acetylierte Derivat von **3f**. Ähnliche Resultate wurden mit einigen weiteren Diazepinen erhalten<sup>9</sup>.



Mit DAE in Reaktion gebracht, führte jedoch dasselbe Diazepin **1f**, nach Acetylierung des Reaktionsgemischs, zu einem Gemisch der direkten Addukte **11f** (41%) und **12f** (47%) und dem inversen Addukt **13f** (5%). Von dem Diazepin **1d** ausgehend erhält man unter denselben Reaktionsbedingungen (DAE, dann Acetanhydrid) ein Gemisch der zwei diastereomeren direkten Addukte **11d** (21%) und **12d** (28%) sowie das inverse Addukt **13d** (21%), deren Strukturen aus ihren <sup>1</sup>H-NMR-Spektren abgeleitet werden können (siehe Exp. Teil).

Läßt man nun Diazepine mit DAP reagieren, so erhält man meist inverse neben den direkten Addukten, zum Beispiel aus **1f** neben dem direkten 2-Pyrazolin-Addukt **4f** (75%) das inverse Addukt **15f** (6%). Unter denselben Bedingungen gibt die Reaktion von DAP mit dem Diazepin **1h** ein Gemisch von drei Produkten: das 1-Pyrazolin-Addukt **14h** (42%), das wenig stabile 2-Pyrazolin-Addukt **4h** (34%), welches als *N*-Acetylderivat **17h** charakterisiert wurde, sowie das inverse Pyrazolin-Addukt **15h** (14%).

## NMR-Strukturanalyse einiger Addukte von 1*H*-1,2-Diazepinen mit Diazoalkanen

In Abb. 2 sind die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Methin- und Vinyl-Wasserstoffatome der drei *N*-acetylierten Cycloadditionsprodukte reproduziert, die man nach der Reaktion des Diazepins **1c** mit DAE isoliert hat. Die Chemospezifität (Addition nur an die 4,5-Doppelbindung) der Cycloaddition ergibt sich aus den Signalen der Wasserstoffatome der olefinischen Doppelbindung. Hätte eine Cycloaddition an der 2,3-C=N-Doppelbindung stattgefunden, würde man ein ABCX-Spektrum beobachten, das dem der 3-Methyl-1,2-diazepine ähnlich gewesen wäre. Auch eine Cycloaddition an die 6,7-Doppelbindung ist ausgeschlossen; man würde in diesem Fall, je nach Orientierung der Addition, entweder ein ABM- oder ein ABMX-Spektrum beobachten. Die Cycloaddition von DAE an die 4,5-Doppelbindung führt im Falle eines direkten Adduktes zu einem AMX-Spektrum, was für die Produkte **11c** und **12c** zutrifft. Für ein inverses Addukt wäre ein AX-Spektrum zu erwarten; ein solches Spektrum wird bei Produkt **13c** beobachtet (Abb. 2).

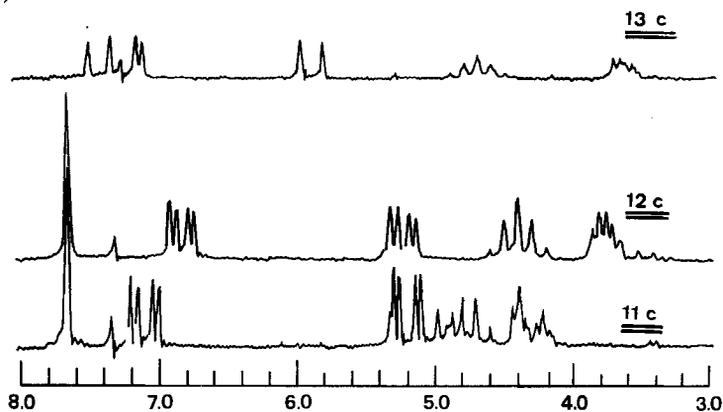


Abb. 2.  $^1\text{H}$ -NMR-Teilspektren der Addukte **11c**, **12c** und **13c** ( $\text{CDCl}_3$ )

Tab. 3.  $^1\text{H}$ -NMR-Parameter von „direkten“ 2-Pyrazolino-Addukten ( $\delta$ -Werte in ppm; Kopplungskonstanten  $J_{\text{H,H}}$  in Hz;  $\text{CDCl}_3$ )

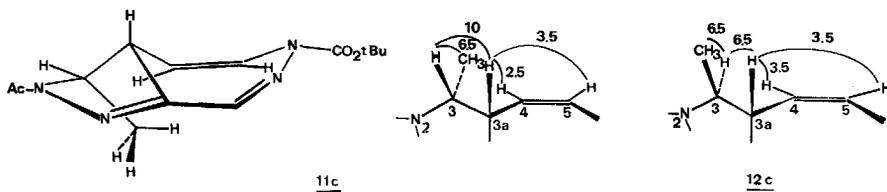
	$\beta\text{-H}(\text{CH}_3)$	$\gamma\text{-H}(\text{CH}_3)$	$\beta\text{-H}$	$\alpha\text{-H}$	$\delta\text{-H}$	$\epsilon\text{-H}$	$\zeta\text{-H}(\text{CH}_3)$	NH
<b>3e</b>	3.35; dd 12; 8.5	3.90; dd 10; 8.5	4.37; dddd 12; 10; 3; 2.5	5.25; dd 9; 2.5	7.20; dd 9; 3	7.40; s	5.90; s breit	
<b>3f</b>	3.43; dd 10; 9	3.90; dd 10; 9	4.30; tt 10; 3	5.40; dd 8; 3	7.20; dd 8; 3	2.20; s	5.85; s breit	
<b>4e</b> <sup>5)</sup>	1.02; s	1.38; s	3.64; ddd 2.5; 1.5; 1	5.01; dd 10; 2.5	$\approx$ 7.40 maskiert	$\approx$ 7.40 maskiert	5.55; s breit	
<b>4f</b>	1.10; s	1.36; s	3.70; t 3.5	5.20; dd 9.5; 3.5	7.40 maskiert	2.13; s	5.70; s breit	
<b>8e</b>	1.06; d 6.5	4.09; dq 9; 6.5	4.16; ddd 9; 3; 2	5.29; dd 10; 2	7.47; dd 10; 3	7.51; s breit	5.70; s breit	
<b>9e</b>	3.86; m	1.42; d 5.5	3.88; m	5.12; dd 9; 2	7.25; dd 9; 2.8	7.44; s	6.00; s breit	

Tab. 4.  $^1\text{H-NMR}$ -Parameter von „inversen“ Pyrazolino-Addukten (chemische Verschiebungen  $\delta$ , ppm; Kopplungskonstanten  $J$  in Hz;  $\text{CDCl}_3$ )

	3-H( $\text{CH}_3$ )	3-H	3a-H	8-H	7-H	4-H( $\text{CH}_3$ )	Y	$\text{CH}_3\text{CO}$
<u>7e</u>	3.8-4.6;m	3.8-4.6;m	3.8-4.6;m	5.90;d 10	7.47;d 10	7.12;d 2	1.57;s	2.27;s
<u>7d</u>	3.8-4.6;m	3.8-4.6;m	3.8-4.6;m	5.87;d 9	7.40;d 9	2.20;s	1.57;s	2.27;s
<u>7g</u>	3.9-4.5;m	3.9-4.5;m	3.9-4.5;m	5.92;d 10	7.33;d 10	7.05;d 1	2.47;s 7.88 und 7.36 (AA'BB'- Spektrum)	2.25;s
<u>13c</u>	1.5;d 6.5	4.70;dq 6.5;6	3.67;dd 6;3	5.92;d 9.5	7.47;d 9.5	7.17;d 3	1.57;s	2.27;s
<u>13d</u>	1.40;d 6.5	4.93;dq 6.5;3.5	3.87;d 3.5	5.87;d 9	7.33;d 9	2.16;s	1.57;s	2.27;s
<u>13f</u>	1.45;d 6.5	4.95;dq 6.5;4	3.98;d 4	6.05;d 9.5	7.72;d 9.5	2.13;s	7.3-7.8;m	2.30;s

Das Spektrum von **13c** ist leicht zu deuten, da alle Kopplungskonstanten erster Ordnung sind. In Tab. 4 sind die NMR-Daten einer Reihe inverser Addukte wiedergegeben. Bemerkenswert ist das Dublett des Imin-Wasserstoffatoms 4-H ( $\delta = 7.17$ ;  $^3J = 3$  Hz) sowie das Dublett eines Dubletts des Brückenkopfwasserstoffatoms 3a-H ( $\delta = 3.67$ ;  $^3J = 3$  Hz). Die vorgeschlagene Konfiguration fußt einerseits auf einem Molekülmodell, in dem die sterischen Wechselwirkungen minimalisiert sind, und andererseits auf der vicinalen Kopplungskonstante (6 Hz). Es ist nämlich bekannt, daß die „cis“-Kopplungskonstanten, die man mit 2-Pyrazolinderivaten beobachtet, größer als 10 Hz sind<sup>12)</sup>. Dieser letztere Befund wird am Beispiel der Spektren von **11c** und **12c** weiter unten noch diskutiert.

In den NMR-Spektren von **11c** und **12c** fällt sofort eine wesentliche Analogie auf: die olefinischen Wasserstoffatome erscheinen in Form eines AMX-Spektrums; man hat es also in beiden Fällen mit direkten Addukten zu tun. Des weiteren tritt das Iminwasserstoffatom als breites Singulett auf. Endlich sei auch noch bemerkt, daß die 3-H- und 3a-H-Signale als Dublett eines Quadrupletts bzw. als Dublett eines breiten Triplets auftreten. Der Unterschied zwischen **11c** und **12c** liegt darin, daß die Kopplungskonstanten der genannten Signale von verschiedener Größe sind und daß die hier in Frage kommenden Protonen in **12c** stärker als in **11c** abgeschirmt sind.

Abb. 3. Konformation des 2-Pyrazolin-Addukts **11c** sowie perspektivische Teilstruktur und Kopplungskonstanten der Addukte **11c** und **12c**

Drei Argumente gestatten es, den Wasserstoffatomen 3- und 3a-H von **11c** eine „cis“-Geometrie zuzuordnen (Abb. 3):

Die 3-/3a-H-Kopplungskonstante besitzt einen hohen Wert (10 Hz)<sup>12)</sup>.

Die Protonen der Methylgruppe befinden sich bei der vorgeschlagenen Konfiguration im Abschirmkegel einer Doppelbindung. Es sei angemerkt, daß die allylische Kopplungskonstante  $^4J$  größer als  $^3J$  ist; die C-3a – H-Bindung steht also quasi im rechten Winkel zur Doppelbindungsebene<sup>13)</sup>.

Die Abschirmung der Wasserstoffatome 3- und 3a-H von **12c**, die auf einem ähnlichen „Doppelbindungsabschirmungseffekt“ beruht, läßt auf eine „trans“-Konfiguration schließen (Abb. 3).

Tab. 5 und 6 enthalten die NMR-spektroskopischen Daten der direkten *N*-Acyl-pyrazolin-Addukte. Die relativen Konfigurationen konnten durch Argumente gestützt werden, die den vorhergehenden ähnlich sind.

Tab. 5. <sup>1</sup>H-NMR-Parameter von „direkten“ Pyrazolino-Addukten (chemische Verschiebungen  $\delta$ , ppm; Kopplungskonstanten *J* in Hz; CDCl<sub>3</sub>)

	3-H(CH <sub>3</sub> )	3-H(CH <sub>3</sub> )	3a-H	4-H	5-H	8-H(CH <sub>3</sub> )	Ac	tBu	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Et
<b>11a</b>	3.8–4.56;m	3.8–4.56;m	3.8–4.56;m	5.20;dd 8.5;2.5	6.96;dd 8.5;2	7.70;s	2.30;s		3.8–4.56;m	1.40; 7
<b>11c</b>	3.7–4.5;m	3.7–4.5;m	3.7–4.5;m	5.17;dd 8;2.5	6.90;dd 8;2.5	7.70;s	2.30;s	1.57;s		
<b>11d</b>	3.7–4.4;m	3.7–4.4;m	3.7–4.4;m	5.20;dd 9;2.5	6.80;dd 9;2	2.35;s	2.30;s	1.60;s		
<b>11a</b>	1.25;d 6.5	4.85;dq 11;6.5	4.30;m	5.23;dd 9.5;3	7.17;dd 9.5;3.5	7.70;s breit	2.30;s		4.43;q 6.5	1.40; 6.5
<b>11c</b>	1.25;d 6.5	4.83;dq 10;6.5	4.30;ddd 10;3.5;2.5	5.20;dd 10;2.5	7.10;dd 10;3.5	7.67;s breit	2.30;s	1.60;s		
<b>11d</b>	1.27;d 6.5	4.80;dq 11;6.5	4.30;dt 11;3	5.37;dd 8.5;3	6.97;dd 8.5;3	2.35;s	2.30;s	1.60;s		
<b>11a</b>	4.43;dq 6.5;6.5	1.50;d 6.5	3.83;dt 6.5;3	5.37;dd 8;3	6.95;dd 8.3	7.73;s	2.30;s		4.43;q 6.5	1.40; 6.5
<b>11c</b>	4.40;dq 6.5;6.5	1.47;d 6.5	3.77;dt 6.5;3.5	5.25;dd 8;3.5	6.85;dd 8;3.5	7.67;s breit	2.30;s	1.57;s		
<b>11d</b>	4.40;dq 4;6.5	1.45;d 6.5	3.70;dt 3;4	5.35;dd 8;4	6.80;dd 8;3	2.33;s	2.30;s	1.58;s		

Tab. 6. <sup>1</sup>H-NMR-Parameter von „direkten“ Pyrazolino-Addukten (chemische Verschiebungen  $\delta$ , ppm; Kopplungskonstanten *J* in Hz; CDCl<sub>3</sub>)

	3-H	3a-H	4-H	5-H	8-H	Y	A <sub>c</sub>
<b>6e</b>	3.70–4.50;m	3.70–4.50;m	5.33;dd 8.5;2	7.3 maskiert	7.57;s	7.2–7.8;m	2.30;s
<b>6g</b>	3.70–4.40;m	3.70–4.40;m	5.17;dd 8;2	6.90;dd 8;2	7.62;s	2.44;s  7.38 und 7.88 AA'BB'-Spektrum	2.24;s

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten (Tab. 7, 8) der drei Hauptadditionsprodukte, die man durch Reaktion von DAE mit 1-Benzoyl-3-methyl-1,2-diazepin (**1f**) erhält<sup>14</sup>), ermöglichen folgende Aussagen:

Die olefinischen Kohlenstoffatome, die  $\alpha$ -ständig zum Stickstoffatom N-6 sind, erscheinen als Dublett von Triplets für **11f** und **12f** (C-5), als Dublett eines Dubletts für **13f** (C-7).

Die  $\text{sp}^2$ -Iminkohlenstoffatome (Ringbrückenkopfatom und Iminkohlenstoffatome des Diazepinrings) erscheinen bei niedriger Feldstärke. Die Signale der Carbonylgruppen zeigen in allen Acetylpyrazolodiazepinen praktisch dieselbe chemische Verschiebung. Die Gegenwart einer Methylgruppe führt zu einem Singulett eines Quadrupletts; damit werden die Kohlenstoffatome der Diazepinimin-Doppelbindung erkennbar. Im Addukt **13f** ist C-8a auf Grund seiner Kopplungskonstanten mit 3a-, 8- und 7-H leicht zu identifizieren. Daraus folgt, daß **13f** die Struktur eines inversen Adduktes aufweist; somit wären **11f** und **12f** direkte Addukte.

Man kann die  $\text{sp}^3$ -Kohlenstoffatome C-3a und C-3 (Dubletts bei etwa 50 ppm) durch ihre  $^1\text{J}_{\text{C-H}}$ -Kopplungskonstante unterscheiden: diese ist für das an N-2 gebundene Kohlenstoffatom am größten<sup>15</sup>).

Die verschiedenen Methylgruppen unterscheidet man ohne große Schwierigkeit an Hand ihrer chemischen Verschiebungen und ihrer „long-range“-Kopplungskonstanten.

Eine eingehende Untersuchung der Signale der  $\text{sp}^3$ -Kohlenstoffatome C-3 und C-3a erlaubt es, ihre relative Konfiguration zu bestimmen (alle hier beschriebenen chiralen Moleküle entstehen in racemischer Form). Bei **11f** stellt man gegenüber **12f** eine Abschirmung der Atome  $\text{CH}_3$ -3 und C-4 fest, die sterisch verursacht ist ( $\gamma$ -„*gauche*“-Effekt). Molekülmodell-Betrachtungen (Abb. 4) lassen erkennen, daß ein sterischer Effekt nur dann entstehen kann, wenn die an C-3 und C-3a gebundenen Wasserstoffatome „*cis*“ zueinander stehen. Im Falle von **13f** ist kein  $\gamma$ -„*gauche*“-Effekt zu erkennen, die an C-3 und C-3a gebundenen Wasserstoffatome stehen also „*trans*“ zueinander. In der Tat zeigt ein Molekülmodell von **13f** (Abb. 4), daß die  $\beta$ -Methylgruppe aus der Molekülebene herausragt, und zwar in einer *anti*-Anordnung zur 4-Methylgruppe. Dieser Befund scheint die Erklärung für das Fehlen des zweiten erwarteten inversen Adduktes zu sein; in letzterem wäre nämlich eine äußerst starke Wechselwirkung zwischen den beiden Methylgruppen entstanden (4- und 3-Methylgruppe).

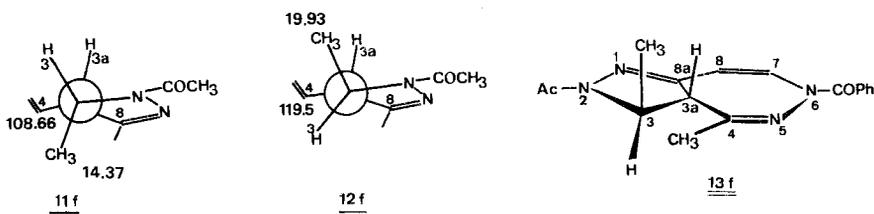


Abb. 4. Newman-Projektion längs der Bindung C-3–C-3a der Addukte **11f** und **12f** und Konfiguration des inversen Adduktes **13f**

Aus den NMR-Daten einer Reihe weiterer 2-Pyrazoline (Tab. 7, 8) können wie oben deren Struktur abgeleitet werden.

Tab. 7.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der „direkten“ Pyrazolino-Addukte **11f** und **12f** (chemische Verschiebungen  $\delta$  in ppm und Kopplungskonstanten  $J$  in  $\text{Hz}^{14}$ ;  $\text{CDCl}_3$ )

	$\text{CH}_3\text{-3}$	$\text{CH}_3\text{-8}$	C-3	C-3a	C-4	C-5	C-8	C-8a
<b>11f</b>	14.37; Qd 130; 5	21.98; Qa 131	55.59; Dm 151	45.75; Dm 137	108.66; Dt 166; 5	127.83; Dt 185; 5	143.55; Sq 6.5	146.14; Sm
<b>12f</b>	19.93; Qd 129; 7	21.84; Qa 131	59.83; D 147	52.22; D 139	119.50; Ddt 168; 7; 6	128.93; Dt 188; 5.5	144.50; S	144.32; S

Tab. 8.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von „inversen“ Pyrazolinodiazepinen (chemische Verschiebungen  $\delta$  in ppm; Kopplungskonstanten  $J$  in  $\text{Hz}^{14}$ ;  $\text{CDCl}_3$ )

	Me-3	Me-4	C-3	C-3a	C-4	C-7	C-8	C-8a
<b>7g</b>			47.85; Tm 150	48.94; Dm 140	154.02; Dm 187	132.30; Dd 181; 5	104.28; Dd 169; 2.5	146.23; Sm
<b>13c</b>	13.93; Qd 130; 7		56.55; Dm 145	57.82; Dm 138	154.25; Ddd 187; 8; 6.5	132.43; Dd 183; 4	103.24; Ddd 168; 3; 1	144.91; Sddt 10; 7; 2
<b>13f</b>	19.70; Qd 129; 6	20.29; Qa 131	54.36; Dm 148	59.92; Dm 138	162.81; Sq 6.5	132.71; Dd 184; 5	105.88; Ddd 169; 4; 1.5	145.96; Sddd 10; 8; 4

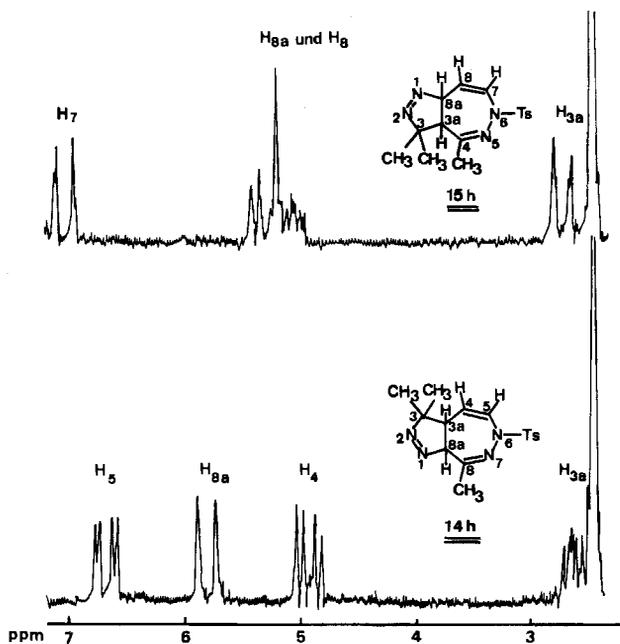


Abb. 5.  $^1\text{H}$ -NMR-Teilspektren der „direkten“ und „inversen“ Addukte **14h** und **15h**

Tab. 9. <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Addukte **14h**, **15h** und **17h** (chemische Verschiebungen  $\delta$  in ppm und Kopplungskonstanten  $J$  in Hz; CDCl<sub>3</sub>)

	3a-H	8a-H	4- oder 8-H	5- oder 7-H	3-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub> (4- für <b>15h</b> )
<b>14h</b>	2,60; ddd 9,5; 4; 2,5	5,76; d 9,5	4,90; dd 9; 4	6,60; dd 9; 2,5	0,93(s) und 1,50(s)	2,03; s
<b>17h</b>	3,73; t 1,5		5,26; dd 8,5; 1,5	6,86; dd 8,5; 1,5	1,46(s) und 1,63(s)	2,23; s
<b>15h</b>	2,70; d 8	4,90-5,43; m	4,90-5,43; m	7,03; dd 8,5; 1,5	1,25(s) und 1,63(s)	2,14; s

In Tab. 9 sind die <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Additionsprodukte aus DAP und dem Diazepin **1h** zusammengefaßt. Das acetylierte Derivat **17h** eines Adduktes konnte nicht durch fraktionierte Kristallisation erhalten werden. Man erkennt in seinem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einen AMX-Teil, der für 2-Pyrazoline charakteristisch ist; daraus ergibt sich Struktur **17h** für dieses direkte Addukt. Produkt **14h** weist ein NMR-Spektrum auf (Abb. 5), das dem eines in unserem Arbeitskreis hergestellten *N*-benzoylierten Adduktes sehr ähnlich ist<sup>5)</sup>. Die Abwesenheit eines durch Deuterium auswechselbaren Protons und das Auftreten des 8a-H-Signals bei hoher Feldstärke weisen auf ein 1-Pyrazolin-Addukt hin; dieser Befund steht auch im Einklang mit den Kopplungskonstanten des 3a-H-Signals, dessen Analyse erster Ordnung ist. Das Addukt **15h** weist ein komplexes NMR-Spektrum auf (Abb. 5); selektive Entkopplungsexperimente zeigen, daß die bei etwa 5 ppm auftretenden Absorptionsbanden sowohl mit dem Signal bei 7 ppm, als auch mit dem bei 2,7 ppm stark gekoppelt sind. Man muß somit annehmen, daß 8a-H – ein doppeltallylisches Proton – soweit entschirmt ist, daß es praktisch bei derselben Feldstärke wie 7-H auftritt; letzteres wird übrigens durch die Enaminfunktion abgeschirmt.

Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **15f**, erhalten durch Cycloaddition des Diazepins **1f** mit DAP, konnte ausgewertet werden (Tab. 10). Drei Gruppen von Absorptionsbanden sind sofort erkennbar:

1. Die Signale der Methylgruppen. Das Signal bei  $\delta = 29,25$  ist auf Grund seiner Multiplizität der Methylgruppe zuzuweisen, die an der Iminfunktion sitzt. Die analogen Methylgruppen der direkten 2-Pyrazolin-Addukte sind dagegen mehr abgeschirmt (siehe Tab. 11), da sie unter dem Einfluß des *N*-1-Dubletts stehen.

Tab. 10. <sup>13</sup>C-NMR-Daten der „inversen“ Pyrazolino-Addukte **15f** und **h** (chemische Verschiebungen  $\delta$  in ppm und Kopplungskonstanten  $J$  in Hz<sup>14)</sup>; CDCl<sub>3</sub>)

	CH <sub>3</sub> -3	CH <sub>3</sub> -3	CH <sub>3</sub> -4	C-3a	C-8a	C-3	C-8	C-7	C-4
<b>15f</b>	21,69; Q <sub>5</sub> 130; 5	27,61; Q <sub>5</sub> 130; 5	29,25; Qd 132; 4	50,98; Dm 131	84,64; Ddd 151; 9; 4	90,93; Sm	106,87; Dtd 166; 10; 3	125,91; Ddd 182; 6; 4	151,60; S <sub>5</sub> d 6,5; 2
<b>15h</b>	22,10; Qq 130; 5	28,16; Qq 130; 5	29,75; Qd 130; 4	50,98; Dm 128	84,09; Ddd 150; 9; 4	91,52; Sm	104,68; D 164	127,32; Ddd 180; 5; 10	153,10; Sm

Tab. 11.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von „direkten“ Pyrazolinodiazepinen (chemische Verschiebungen  $\delta$  in ppm; Kopplungskonstanten  $J$  in Hz<sup>14</sup>);  $\text{CDCl}_3$ )

	$\text{CH}_3$ -3	$\text{CH}_3$ -3	$\text{CH}_3$ -8	C-3	C-3a	C-4	C-5	C-8	C-8a
<u>3e</u>				53,72; T 144	42,20; Dm 137	117,72; Dm 167	127,33; Dt 185; 5	138,40; Ds 185	143,64; S
<u>3f</u>			21,84; Qs 131	53,70; Td 143; 6	42,47; Dm 137	120,32; Dm 170	129,02; Dt 186; 5	147,10; Sq 7	143,46; Sm
<u>4f</u>	22,56; Qdq 128; 6; 4	26,61; Qdq 128; 6; 4	22,19; Qs 130	66,10; S <sub>7</sub> 3,6	52,39; Dm 132	109,37; Ddd 163; 7; 4	128,14; Dt 184; 5	146,04; Sq 6,5	144,67; St 8
<u>8e</u>	16,06; Qd 130; 7			58,33; D <sub>6</sub> 149; 4	45,80; Dm 135	107,65; Ddt 163; 7; 3	127,42; Dt 178; 4	137,40; Ds 184	143,73; Sm

2. Signale von weiteren  $\text{sp}^3$ -Kohlenstoffatomen, deren Zahl 1-Pyrazolinstruktur erkennen läßt. Das Signal bei 90.93 ppm ist für ein tetrasubstituiertes Kohlenstoffatom, das eine Azo-Gruppe trägt, charakteristisch: nur C-3 kommt für dieses Signal in Frage. Das Signal bei 84.64 ppm ist einem trisubstituierten Kohlenstoffatom zuzuordnen, das allylischer Natur ist und eine Azo-Gruppe trägt. Wir ordnen diesem Signal somit das Kohlenstoffatom C-8a eines inversen Adduktes zu. Diese Zuordnung ist durch selektive heteronucleare Entkopplung von 8a- und 8-H bewiesen. Ein weiteres Argument ermöglicht es zum selben Schluß zu gelangen, indem man die Kopplungskonstanten  $^2J_{\text{CH}}$  im System 8a-H/C-8a/C-8/8-H eingehend untersucht. So ist zum Beispiel  $^2J_{\text{C-8a/8-H}}$  zu klein, um beobachtet werden zu können; dagegen hat  $^2J_{\text{C-8/8a-H}}$  einen Wert von 10 Hz. Bekannt ist, daß der Effekt des „Azo“-Substituenten maximal ist, wenn letzterer am zentral liegenden Kohlenstoffatom sitzt<sup>16</sup>. Ein solcher Effekt führt zu einer erheblichen Vergrößerung von  $^2J_{\text{CH}}$  (Werte von  $-5$  Hz sind möglich). Endlich sei noch bemerkt, daß das Stickstoffatom N-1 der Fläche durch die Atome C-8/C-8a/8a-H näher liegt als der durch die Atome C-8a/C-8/8-H<sup>17</sup>. Das Signal eines  $\text{sp}^3$ -Kohlenstoffatoms bei 50.98 ppm ist dem von C-3a bei 2-Pyrazolinen sehr ähnlich (Tab. 11), wo die chemische „Umgebung“ ja praktisch gleich ist.

3. Die Signale von  $\text{sp}^2$ -Kohlenstoffatomen, deren chemische Verschiebungen über 100 ppm ( $\delta$ -Werte) liegen. Hier sind die Zuordnungen problemlos und bestätigen die vorgeschlagenen Strukturen.

### Quantenmechanische Vorstellungen zur Interpretation der beobachteten Cycloadditionsselektivitäten

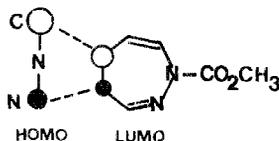
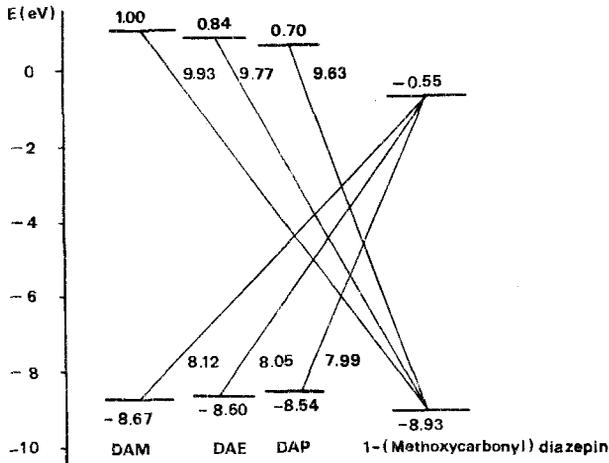
Die Regioselektivität der Cycloaddition der hier eingesetzten Diazoalkane an die 4,5-Doppelbindung einiger Diazepine geht aus den Verhältnissen der „direkten“ zu den „inversen“ Addukten hervor (Tab. 12). Die Ergebnisse erlauben einige Schlußfolgerungen: 1-Benzoyl-1,2-diazepine **1e** und **f** besitzen eine weit höhere Regioselektivität als die 1-(Alkoxy-carbonyl)-1,2-diazepine **1a-d**.

Gegenüber Benzoyl-diazepinen, die in 3-Stellung eine Methylgruppe tragen, besitzt DAM eine größere Regioselektivität als DAE und letzteres eine etwas größere als DAP.

Die Gegenwart einer Methylgruppe an C-3 des Diazepins reduziert in allen Fällen die Regioselektivität.

Tab. 12. Verhältnis der „direkten“ (D) zu den „inversen“ (I) Pyrazolino-Addukten aus Diazepinen 1 und DAM, DAE oder DAP

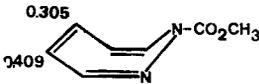
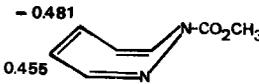
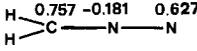
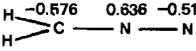
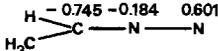
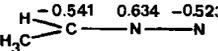
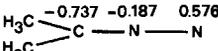
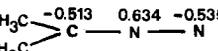
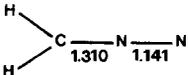
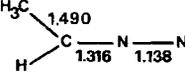
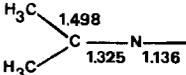
Diazepin 1	DAM			DAE			DAP		
	D-Addukt	I-Addukt	Gesamt- ausb. (%)	D-Addukt	I-Addukt	Gesamt- ausb. (%)	D-Addukt	I-Addukt	Gesamt- ausb. (%)
<b>1a</b>	<b>6a</b> (49)		49	<b>11a</b> (7) <b>12a</b> (10)		17	<b>4a</b> (49)	<b>1a</b> (5)	64
<b>1b</b>	<b>18b</b> (30) <b>19b</b> (10)	<b>20b</b> (20) <b>21b</b> (10)	70						
<b>1c</b>	<b>6c</b> (48)	<b>7c</b> (12)	60	<b>11c</b> (36.5) <b>12c</b> (32)	<b>13c</b> (23) <b>10c</b> (1.5)	93			
<b>1d</b>	<b>6d</b> (24)	<b>7d</b> (24) <b>16d</b> (28)	57	<b>11d</b> (21) <b>12d</b> (28)	<b>13d</b> (21)	70			
<b>1e</b>	<b>3e</b> (90)		90	<b>8e</b> (38) <b>9e</b> (38)		76	<b>4e</b> (11) <b>14e</b> (78)		89
<b>1f</b>	<b>3f</b> (72) <b>6f</b> (9.5)		81.5	<b>11f</b> (41) <b>12f</b> (47)	<b>13f</b> (5)	93	<b>4f</b> (75)	<b>15f</b> (6)	81
<b>1g</b>	<b>6g</b> (67)	<b>7g</b> (22)	89				<b>4g</b> (49)		49
<b>1h</b>	<b>3h</b> (49)		49				<b>14h</b> (42) <b>17h</b> (34)	<b>15h</b> (14)	90

Abb. 6. HOMO-LUMO-Diagramme der Cycloadditionsreaktionen von 1-(Methoxycarbonyl)-1*H*-1,2-diazepin mit den Diazoalkanen DAM ( $\Delta\Delta E = 1.81$  eV), DAE ( $\Delta\Delta E = 1.72$  eV) und DAP ( $\Delta\Delta E = 1.64$  eV)

Diese Schlußfolgerungen sollten wenigstens in den Fällen gelten, in denen die Gesamtausbeuten bei etwa 80% liegen.

Da Diazoalkane mit Olefinen konzertierte Cycloadditionsreaktionen eingehen<sup>18)</sup>, haben wir MNDO-Rechnungen<sup>19)</sup> durchgeführt, um die Strukturen und Energien der relevanten Grenzorbitale zu erhalten, und zwar am Beispiel des 1-(Methoxycarbonyl)-1*H*-1,2-diazepins. In Tab. 13 werden die AO-Koeffizienten sowie die Energieniveaus der HOMOs und LUMOs der drei Diazoalkane (DAM, DAE und DAP) und der 4,5-Doppelbindung des (Methoxycarbonyl)diazepins angegeben. Erwartungsgemäß wird die Reaktivität dieser Cycloadditionen durch den Abstand des HOMOs der 1,3-Dipole und des LUMOs des Diazepins kontrolliert<sup>20,21)</sup>.

Tab. 13. Berechnete HOMO- und LUMO-AO-Koeffizienten und Energien der 4,5-Doppelbindung von 1-(Methoxycarbonyl)diazepin und der Diazoalkane DAM, DAE und DAP

 <p>HOMO : -8.93 eV</p>	 <p>LUMO : -0.554 eV</p>	
<b>DAM</b>		
 <p>HOMO : -8.67 eV</p>	 <p>LUMO : +1.00 eV</p>	
<b>DAE</b>		
 <p>HOMO : -8.60 eV</p>	 <p>LUMO : +0.84 eV</p>	
<b>DAP</b>		
 <p>HOMO : -8.54 eV</p>	 <p>LUMO : +0.70 eV</p>	
		

Die HOMO(Diazoalkan)-LUMO(Diazepin)-Differenz ist um 1.6 – 1.8 eV kleiner als der zweite Grenzorbitalabstand (Abb. 6). Der Gang der HOMO-Energien der Diazoalkane deutet die experimentell beobachtete größere Reaktivität des 2-Diazopropan an. Aber auch das Ausmaß der HOMO(Diazepin)-LUMO(Diazoalkan)-Wechselwirkung nimmt beim Übergang von Diazomethan zu Diazopropan zu. Alkylsubstitution verstärkt beide Grenzorbitalwechselwirkungen.

Um die Regiochemie zu deuten, betrachten wir die dominante HOMO(Diazoalkan)-LUMO(Diazepin)-Wechselwirkung. Aufgrund der relativ kleinen Unterschiede der LUMO(Diazepin)-AO-Koeffizienten wird keine ausgeprägte Regioselektivität erwartet. Als überwiegendes Produkt sollte jedoch das „direkte“ Additionsprodukt – C-Atom der Diazoalkane in 5-Stellung des Diazepins – auftreten. Wie Tab. 12 verdeutlicht, wird eine geringe Bevorzugung dieses Produktes gefunden. Die geringe Regioselektivität im Falle der 3-Methyl-Verbindung **1d** kann aus einer entsprechenden MNDO-Rechnung abgeleitet werden. Der Unterschied der AO-Koeffizienten im LUMO dieses Diazepins ist kleiner, evtl. bedingt durch die als Folge der Methylgruppe stärker abgewinkelte Struktur des Diazepins. Letzteres wirkt entkoppelnd auf das  $\pi$ -System und läßt die 4,5-Doppelbindung mehr den Charakter einer isolierten, symmetrischen Bindung annehmen.

Diese synthetischen Arbeiten wurden weitgehend vom *Centre National de la Recherche Scientifique* und teilweise von der Firma *RHONE-POULENC* unterstützt. Frau *M. Martigneaux* sei an dieser Stelle für ihre rege synthetische Mithilfe und Dr. *G. Taurand* für die Synthese des Diels-Alder-Addukts **2** gedankt. Unser Dank gilt ganz besonders Herrn Prof. *R. Carrié*, Universität Rennes, für seine quantenmechanischen Vorstellungen und für seine daraus gegebenen wissenschaftlichen Impulse.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Büchi SMP-20. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 157 G. – UV-Spektren: Varian Techtron 635. –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian T60 (60 MHz); in einigen Fällen Bruker WP 80 DS (FT; 80 MHz). –  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Bruker WP 80 DS (FT; 20.1 MHz). – Massenspektren: LKB 100 bei 70 eV; Ionenquelle 180–200 °C; hochaufgelöste Spektren: Thomson-Houston THN 208. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck, 70–230 mesh). – Flash-Chromatographie<sup>22</sup>): Kieselgel 60 (Merck, 230–400 mesh). – Dünnschichtchromatographie: DC-Alufolie (Kieselgel 60  $F_{254}$ ; Merck). – Mitteldruckchromatographie: Jobin-Yvon Apparat (Kieselgel 60 H; Merck; 3–4 bar).

Die MO-Rechnungen wurden nach der MNDO-Methode mit vollständiger Geometrieoptimierung durchgeführt<sup>23</sup>).

*1H-1,2-Diazepin-1-carbonsäure-tert-butylester (1c)*: 23 g (0.20 mol) Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure<sup>24</sup> (HAS) in 50 ml Wasser werden durch eine Lösung von 14 g Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser bei 0 °C genau neutralisiert. Man gibt dann tropfenweise bei 0 °C 30 ml (Überschuß) Pyridin zu, läßt auf Raumtemp. kommen und rührt noch 24 h. Die Reaktion wird mit Kaliumiodid-Stärke-Papier verfolgt: tritt keine Färbung des Papiers mehr auf, so ist HAS vollkommen verbraucht. Die so erhaltene Lösung wird mit Kaliumcarbonat (14 g; Überschuß) bei ständigem Rühren versetzt; nach 2 h wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, die Lösung etwas eingeeengt und mit 40 ml Ethanol verdünnt. Man wiederholt diese drei Operationen ein zweites Mal, bringt die so erhaltene ethanolische Lösung auf ein Gesamtvolumen von 40 ml, versetzt mit Kaliumcarbonat (40 g; Überschuß) und mit Di-*tert*-butylcarbonat (43 g; Überschuß) und rührt 3 d bei Raumtemp. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, und die Lösungsmittel des Filtrats werden i. Vak. abdestilliert, wobei ein öliges Rückstand erhalten wird. Letzterer wird über eine Kolonne von 300 g Kieselgel mit Ethylacetat/Ethanol (8:2) chromatographiert. Das so erhaltene *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyridinium-imid wird aus Ethylacetat/Cyclohexan umkristallisiert; Ausb. 24.3 g (63%), farblose nadelförmige Kristalle, Schmp. 131 °C.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (194.25) Ber. C 61.80 H 7.33 N 14.40 Gef. C 62.0 H 7.3 N 14.6

Eine Lösung von 12 g (0.062 mol) des Imids in 8 l Toluol wird in einem Fallfilmphotoreaktor<sup>25</sup>) der Firma CIBA-GEIGY AG (Basel) durch Pyrexglas mit zwei 1000-Watt-Quecksilber-Mitteldrucklampen unter Kühlung (Temperatur der Lösung während der Bestrahlung = 10°C) während 12 h belichtet. Die Reaktion wird durch UV-Spektroskopie und Dünnschichtchromatographie verfolgt. Das Toluol wird sodann im Rotationsverdampfer bei 40°C entfernt und der ölige Rückstand durch Flashchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 4: 6) gereinigt, wobei **1c** in gelben Kristallen ausfällt; Ausb. 7.83 g (65%), Schmp. 56°C. – IR (KBr): 1700, 1630, 1612 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 350(6600), 250(3700), 220 \text{ nm}(11800)$ . – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.4$  (dd;  $J = 3.5$  und 1.0 Hz; 3-H), 6.37 (m; 4-H), 6.6 (dd;  $J = 10$  und 4.5 Hz; 5-H), 5.75 (ddd,  $J = 6, 4.5$  und 1.5 Hz; 6-H), 6.27 (d,  $J = 6$  Hz; 7-H), 1.55 (s; tBu). – <sup>13</sup>C-NMR: Tab. 2.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (194.25) Ber. C 61.80 H 7.33 N 14.40 Gef. C 61.7 H 7.3 N 14.4

**3-Methyl-1H-1,2-diazepin-1-carbonsäure-tert-butylester (1d)**: Analog zu **1c**; statt Pyridin wird jedoch 2-Methylpyridin verwendet. *N-(tert-Butoxycarbonyl)-2-methylpyridinium-imid*, Ausb. 64%; farbloses Öl. Diazepin **1d**: Ausb. 95%, Schmp. 78°C (gelbe Kristalle). – IR (KBr): 1700, 1630, 1612 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 268(9100), 230 \text{ nm}(6800)$ . – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.40$  (m; 4-H), 6.40 (m; 5-H), 5.63 (ddd;  $J = 6.0, 4.5$  und 2.0 Hz; 6'-H), 6.37 (d;  $J = 6$  Hz; 7-H), 2.13 (s; CH<sub>3</sub>), 1.57 (s; tBu).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (208.3) Ber. C 63.44 H 7.74 N 13.45 Gef. C 63.3 H 8.0 N 13.6

**1-Benzoyl-3-methyl-1H-1,2-diazepin (1f)**: Analog zu **1c** mit 2-Methylpyridin und Benzoylchlorid. Ausb. 51% *N-Benzoyl-2-methylpyridinium-imid*, farblose Kristalle, Schmp. 117°C.

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (212.25) Ber. C 73.57 H 5.70 N 13.20 Gef. C 73.7 H 5.8 N 13.3

Ausb. 80% an **1f**, gelbe Kristalle, Schmp. 76°C. – IR (KBr): 1650, 1640, 1610, 1585 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 274(9500), 225 \text{ nm}(15400)$ . – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.53$  (m; 4-H), 6.53 (m; 5-H), 5.83 (ddd,  $J = 6.5, 4$  und 2.5 Hz; 6-H), 6.60 (d;  $J = 6.5$  Hz; 7-H), 2.13 (s; CH<sub>3</sub>), 7.40 (m; H-aromat.), 7.70 (m; H-aromat.). – <sup>13</sup>C-NMR: Tab. 2.

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (212.25) Ber. C 73.57 H 5.70 N 13.20 Gef. C 73.8 H 5.6 N 13.4

**3-Methyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)-1H-1,2-diazepin (1h)**: Man setzt 56.8 g (0.30 mol) Tosylchlorid in 340 ml Ethanol mit 24 g (0.37 mol) Natriumazid in 70 ml Wasser während 2 h bei Raumtemp. um und gibt dann 1400 ml Wasser zu. Dabei scheidet sich eine ölige Flüssigkeit aus, die mit wenig Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet wird. Das so erhaltene wasserfreie Öl wird in 1000 ml 2-Methylpyridin gelöst. Es wird 48 h auf 110–120°C erhitzt, das überschüssige 2-Methylpyridin sodann im Rotationsverdampfer bei 60°C entfernt und der dickflüssige Rückstand aus Methylenchlorid/Benzol umkristallisiert. Ausb. 14 g (18%) *2-Methyl-N-tosylpyridinium-imid*, farblose Kristalle, Schmp. 206°C.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (262.3) Ber. C 59.52 H 5.38 N 10.68 Gef. C 59.4 H 5.4 N 10.7

Die photoinduzierte Ringerweiterung zum Diazepin **1h** erfolgt ähnlich wie für **1c**, Ausb. 50%, gelbe Kristalle, Schmp. 132°C. – IR (KBr): 1629, 1615, 1592, 1348, 1167 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 320(570), 242(7300), 223 \text{ nm}(16300)$ . – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.38$  (d,  $J = 8$  Hz; H-aromat.), 7.93 (d,  $J = 8$  Hz; H-aromat.), 6.48 und 6.52 (Hauptlinien eines AB-Systems; 4- und 5-H), 5.70 (ddd,  $J = 7, 3.5$  und 0.5 Hz; 6-H), 6.06 (d,  $J = 7$  Hz; 7-H), 2.45 (s; CH<sub>3</sub> des Tosyls), 2.05 (s; CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR: Tab. 2.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (262.3) Ber. C 59.52 H 5.38 N 10.68 Gef. C 59.5 H 5.4 N 10.8

**3-Benzoyl-5a,6,11,11a-tetrahydro-6,11-diphenyl-3H-6,11-epoxynaphtho[2,3-d][1,2]diazepin (2e)**: Man läßt 3.66 g (18.5 mmol) **1e** mit 7.5 g (27.7 mmol) 1,3-Diphenylisobenzofuran in 50 ml Benzol bei 45°C während 6 d unter Stickstoff reagieren. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand chromatographisch getrennt (Ethylacetat/Cyclohexan 1: 9), wobei **2e**

farblose Kristalle ergibt (4.73 g; 55%), Schmp. 140–145 °C (Ether). – IR (KBr): 1660, 1635, 1600, 1575  $\text{cm}^{-1}$ . – UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 264 (11800), 234 nm (10000). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.00–7.16 (m; H-aromat. und 4-H), 7.03 (d;  $J$  = 3.5 Hz; 1-H), 5.26 (dd;  $J$  = 5.5 und 10.5 Hz; 5-H), 3.86 (m; 5a- und 11a-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.00 (Sm; C=O), 144.67, 144.58, 136.52, 135.93, 134.93 (alle fünf S; C-aromat.), 143.75 (Ddd;  $J$  = 183.6 und 4 Hz; C-1); 130.33, 129.51, 129.05, 128.87, 128.73, 127.73, 127.64, 127.41, 127.09, 122.31, 120.71 (alle zwölf D; C-aromat.), 126.50 (Ddd;  $J$  = 188.7 und 5 Hz; C-4), 109.78 (Ddt;  $J$  = 159.7 und 2 Hz; C-5), 91.75 (Sm; C-6), 90.65 (Sm; C-11), 51.53 (Dim;  $J$  = 138 Hz; C-11a), 47.61 (Dm;  $J$  = 138 Hz; C-5a).

$\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  (468.5) Ber. C 82.03 H 5.16 N 5.98 Gef. C 82.0 H 5.0 N 6.1

*6-Benzoyl-2,3,3a,6-tetrahydro-8-methylpyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin (3f)* und *2-Acetyl-6-benzoyl-2,3,3a,6-tetrahydro-8-methylpyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin (6f)*: Zu einer auf –5 °C gekühlten Lösung von 5.6 g (26.4 mmol) **1f** in 250 ml Ether werden unter Argon langsam 110 ml einer Diazomethanlösung (DAM) in Ether (aus 12 g Nitrosomethylharnstoff<sup>26</sup>) gegeben. Die Reaktionslösung wird bei langsamem Rühren auf Raumtemp. gebracht und stehengelassen, wobei sich Kristalle bilden. Nach etwa 4 d wird bei Raumtemp. im Rotationsverdampfer auf etwa 100 ml eingengt, die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig gekühltem Ether (0 °C) gewaschen und i. Vak. getrocknet. Addukt **3f** wird dabei als farblose Substanz erhalten, Ausb. 4.04 g (72%), Schmp. 154 °C. – IR (KBr): 3325, 1642, 1600  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 332 (14700), 282 (8100), 224 nm (13600). –  $^1\text{H-}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ : Tab. 3 und 11.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$  (254.3) Ber. C 66.13 H 5.55 N 22.03 Gef. C 66.0 H 5.4 N 22.2

Die Kristallisationsmutterlauge wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 50 ml Pyridin gelöst. Es wird mit überschüssigem Acetanhydrid (4 ml) versetzt und 2 d bei Raumtemp. stehengelassen. Man gibt sodann 100 ml Toluol zu und destilliert die vereinigten Lösungsmittel i. Vak. ab. Diese letzten zwei Operationen werden mehrmals bis zum Verschwinden des Pyridingeruchs wiederholt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 6:4) gereinigt, wobei **6f** in farblosen Kristallen ausfällt; Ausb. nach Umkristallisieren aus Ethanol 740 mg (9.5%), Schmp. 167 °C<sup>9</sup>). – IR (KBr): 1660, 1580, 1555  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 331 (18500), 286 nm (13500). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.35–7.80 (m; H-aromat.), 7.24 (dd,  $J$  = 8 und 2.2 Hz; 5-H), 5.36 (dd,  $J$  = 8 und 2.5 Hz; 4-H), 3.8–4.40 (m; 3- und 3a-H), 2.30 (s;  $\text{COCH}_3$ ), 2.20 (s;  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$  (296.3) Ber. C 64.85 H 5.44 N 18.91 Gef. C 65.1 H 5.3 N 19.0

*6-Benzoyl-2,3,3a,6-tetrahydropyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin (3e)*: Analog zu **3f** erhält man aus **1e**<sup>27</sup>) das wenig stabile Addukt **3e**. Ausb. 90%, Schmp. 111 °C (Zers.). –  $^1\text{H-}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ : Tab. 3 und 11.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$  (240.3) Ber. C 64.99 H 5.03 N 23.32 Gef. C 64.8 H 5.1 N 23.1

*2-Acetyl-6-benzoyl-2,3,3a,6-tetrahydropyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin (6e)*: Eine Lösung von 1.0 g (4.16 mmol) **3e** in 20 ml Acetanhydrid/Pyridin (1:19) wird bei Raumtemp. etwa 20 min gerührt. Der Überschuss an Pyridin wird mehrmals mit Toluol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Ether behandelt, wobei Kristalle anfallen, die abgesaugt und mit wenig gekühltem Ether gewaschen werden. Farblose Kristalle, Ausb. 1.12 g (95%), Schmp. 154 °C. – IR (KBr): 1665, 1600, 1580, 1555  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 336 (18400), 281 nm (12400). –  $^1\text{H-NMR}$ : Tab. 6.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$  (282.3) Ber. C 63.82 H 5.00 N 19.85 Molekülmasse 282.1117

Gef. C 63.4 H 5.2 N 20.1 Molekülmasse 282.110 (MS)

*2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydro-6-(4-methylphenylsulfonyl)pyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin (6g)* und *2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydro-6-(4-methylphenylsulfonyl)pyrazolo[4,3-d][1,2]diazepin (7g)*: Ana-

log zu **6f**: Zu einer Lösung von 4,0 g (16,1 mmol) **1g**<sup>27)</sup> in 400 ml Methylenchlorid wird bei  $-5^{\circ}\text{C}$  unter Argon langsam überschüssiges DAM in Ether gegeben und dann wie oben weitergearbeitet, wobei jedoch das Additionsprodukt direkt in Pyridin acetyliert wird. Durch Flashchromatographie des Rückstands (Ethylacetat/Cyclohexan 8:2) erhält man zuerst das schon bekannte Addukt **6g**<sup>9)</sup>, dann das „inverse“ Addukt **7g** neben 800 mg nicht umgesetztem Ausgangsmaterial.

**6g**<sup>9)</sup>: Ausb. 2,87 g (67%), Schmp.  $178^{\circ}\text{C}$ . –  $^1\text{H-NMR}$ : Tab. 6.

**7g**: Ausb. 940 mg (22%), Schmp.  $166^{\circ}\text{C}$  (Zers.). – IR (KBr): 1655, 1640, 1353,  $1170\text{ cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 309 (24200), 225 nm (15800). –  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ : Tab. 4 und 8.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (332,4) Ber. C 54,20 H 4,85 N 16,90 Gef. C 54,4 H 4,7 N 16,7

*2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydropyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-ethylester (6a) und 2,3,3a,6-Tetrahydro-2-(4-methylphenylsulfonyl)pyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-ethylester (6a, Ts statt Ac)*: Synthese wie vorstehend. Ausb. an **6a** aus **1a**<sup>27)</sup> 49% Öl, Sdp.  $65^{\circ}\text{C}/5 \cdot 10^{-2}$  Torr; nicht rein. – IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1730, 1660, 1595,  $1560\text{ cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 329 (7600), 241 nm (7800). –  $^1\text{H-NMR}$ : Tab. 5.

Auf ähnliche Weise stellt man das 2-Tosylderivat **6a** (Ts statt Ac) dar, das aus Ethylacetat umkristallisiert wird; Ausb. 36%, Schmp.  $198^{\circ}\text{C}$ . – IR (KBr): 1730, 1595, 1355,  $1175\text{ cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 327 (9700), 275 (6200), 227 nm (14900). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,83 (d;  $J$  = 8 Hz;  $\text{H}_\alpha$  von Ts), 7,66 (s; 8-H), 7,36 (d;  $J$  = 8 Hz;  $\text{H}_m$  von Ts), 6,90 (dd;  $J$  = 8,5 und 2 Hz; 5-H), 4,96 (dd;  $J$  = 8,5 und 2 Hz; 4-H), 4,6 – 3,0 (m; 3-, 3a-H und  $\text{OCH}_2$ ), 2,46 (s;  $\text{CH}_3$  von Ts), 1,36 (t,  $J$  = 7 Hz;  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  (362,4) Ber. C 53,03 H 5,0 N 15,46 Gef. C 53,0 H 5,0 N 15,4

*2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydropyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-tert-butylester (6c) und 2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydropyrazolo[4,3-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-tert-butylester (7c)*: Wie bei **6g** und **7g** aus **1c**. Ausb. 48% **6c** und 12% **7c**.

**6c**: Schmp.  $116^{\circ}\text{C}$  (Ethylacetat/Cyclohexan). – IR (KBr): 1720,  $1660\text{ cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 330 (13400), 282 (7400), 244 nm (9900). –  $^1\text{H-NMR}$ : Tab. 5.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$  (278,3) Ber. C 56,10 H 6,52 N 20,13 **6c**: Gef. C 55,8 H 6,6 N 19,8

**7c**: Gef. C 56,2 H 6,3 N 20,4

**7c**: Schmp.  $175^{\circ}\text{C}$  (Ether). – IR (KBr): 1718,  $1640\text{ cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 310 (22300), 220 nm (4300). –  $^1\text{H-NMR}$ : Tab. 4.

*2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydro-8-methylpyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-tert-butylester (6d), 2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydro-8-methylpyrazolo[4,3-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-tert-butylester (7d) und 2-Acetyl-2,6-dihydro-4-methylpyrazolo[4,3-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-tert-butylester (16d)*: Wie bei der Synthese von **6g** und **7g**. Von **1d** ausgehend Ausb. 24% **6d**, 24% **7d** und 9% **16d**.

**6d**: Schmp.  $133^{\circ}\text{C}$  (Ethanol). – IR (KBr): 1710,  $1674\text{ cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 328 (12600), 280 (8400), 245 nm (8000). –  $^1\text{H-NMR}$ : Tab. 5.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$  (292,3) Ber. C 57,52 H 6,90 N 19,17 **6d**: Gef. C 57,5 H 6,9 N 19,4

**7d**: Gef. C 57,3 H 7,0 N 19,3

**7d**: Schmp.  $154^{\circ}\text{C}$  (Zers.). – IR (KBr): 1710,  $1640\text{ cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 313 (15100), 230 nm (6100). –  $^1\text{H-NMR}$ : Tab. 4.

**16d**: Schmp.  $148^{\circ}\text{C}$ . – IR (KBr): 3120, 3095, 1720, 1710, 1656, 1370, 1308, 1275,  $1163\text{ cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 268 (4000), 236 nm (16900). – 60-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,2 (s; 3-H), 6,85 (d;  $J$  = 9 Hz; 7-H), 5,88 (d;  $J$  = 9 Hz; 8-H), 2,65 (s;  $\text{COCH}_3$ ), 2,30 (s;  $\text{CH}_3$ ), 1,62 (s;  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$  Ber. 290,1378 Gef. 290,1363 (MS)

(±)-*erythro*- (**8e**) und (±)-*threo*-6-Benzoyl-2,3,3*a*,6-tetrahydro-3-methylpyrazolo[3,4-*d*][1,2]-diazepin (**9e**): Zu einer auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 5.0 g (25.2 mmol) **1e**<sup>27</sup> in 100 ml Ether werden unter Argon langsam 100 ml Diazoethanol (DAE) in Ether (aus 40 g Nitrosoethylharnstoff<sup>28</sup>) gegeben. Nach etwa 3.5 h ist laut DC kein **1e** mehr vorhanden; es bilden sich Kristalle, die abgesaugt und mit gekühltem Ether gewaschen werden (die Mutterlaugen werden weiter unten behandelt). Die Kristalle werden mehrmals aus Ethanol umkristallisiert, wobei das Addukt **8e** anfällt, Ausb. 2.44 g (38%), Schmp.  $173^{\circ}\text{C}$ . – IR (KBr): 3280, 1675, 1595  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 337 (23200), 274 (13100), 225 nm (20200). – <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR: Tab. 3 und 11.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$  (254.3) Ber. C 66.13 H 5.55 N 22.03 **8e**: Gef. C 65.9 H 5.5 N 22.2

**9e**: Gef. C 66.2 H 5.6 N 21.9

Die Lösungsmittel der vereinigten Mutterlaugen werden i. Vak. abdestilliert, und der Rückstand wird im Kühlschrank aufbewahrt. Nach etwa 12 h haben sich Kristalle gebildet, die mit Ether gewaschen und getrocknet werden. Ausb. 2.47 g (38%) **9e**, Schmp.  $110^{\circ}\text{C}$ . – IR (KBr): 3310, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 332 (15200), 274 (8500), 225 nm (13000). – <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 3.

*Cycloadditionsreaktion des Diazepins 1c mit Diazoethan*: Es wird wie weiter oben von **1c** (1.0 g; 5.15 mmol) und Diazoethan-Etherlösung (10 ml) ausgegangen. Die Cycloadditionsprodukte werden vor ihrer Trennung noch mit Acetanhydrid behandelt. Durch Flashchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan) erhält man in einer Gesamtausb. von 93% die Produkte **11c**, **12c**, **13c** und **10c**.

(±)-*erythro*-2-Acetyl-2,3,3*a*,6-tetrahydro-3-methylpyrazolo[3,4-*d*][1,2]diazepin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**11c**): Ausb. 36%, Schmp.  $113^{\circ}\text{C}$  (Ethylacetat/Cyclohexan). – IR (KBr): 1705, 1663  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 332 (12600), 291 (8200), 235 nm (11300). – <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 5.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$  (292.3) Ber. C 57.52 H 6.90 N 19.17 **11c**: Gef. C 57.4 H 6.7 N 19.4

**12c**: Gef. C 57.4 H 6.8 N 19.0

**13c**: Gef. C 57.3 H 6.7 N 19.0

(±)-*threo*-2-Acetyl-2,3,3*a*,6-tetrahydro-3-methylpyrazolo[3,4-*d*][1,2]diazepin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**12c**): Ausb. 32%, Schmp.  $152^{\circ}\text{C}$  (Ethylacetat/Cyclohexan). – IR (KBr): 1720, 1650  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 329 (12600), 279 (6700), 242 nm (11300). – <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 5.

(±)-*threo*-2-Acetyl-2,3,3*a*,6-tetrahydro-3-methylpyrazolo[4,3-*d*][1,2]diazepin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**13c**): Ausb. 23%, Schmp.  $132^{\circ}\text{C}$  (Ethylacetat/Cyclohexan). – IR (KBr): 1740, 1730  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 313 (25000), 205 nm (10800). – <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR: Tab. 4, 8.

2-Acetyl-2,6-dihydro-3-methylpyrazolo[4,3-*d*][1,2]diazepin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**10c**): Ausb. 1.5%, Schmp.  $158^{\circ}\text{C}$  (Ethylacetat/Cyclohexan). – IR (KBr): 1735, 1725  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 320 (9200), 246 (24800), 230 nm (20900). – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.33 (s; 4-H), 6.82 (d,  $J$  = 10 Hz; 7-H), 5.55 (d,  $J$  = 10 Hz; 8-H), 2.60 (s;  $\text{COCH}_3$ ); 2.53 (s;  $\text{CH}_3$ ), 1.57 (s;  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). – <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.10 (Sq;  $J$  = 6.5 Hz;  $\text{COCH}_3$ ), 152.16 (Ss;  $\text{CO}_2t\text{Bu}$ ), 150.74 (Sdd;  $J$  = 11 und 6 Hz; C-8*a*), 144.28 (Sq;  $J$  = 6.5 Hz; C-3), 141.50 (Ds;  $J$  = 181 Hz; C-4), 133.62 (Dd;  $J$  = 181 und 6 Hz; C-7), 116.86 (Sm; C-3*a*), 104.78 (Dd;  $J$  = 167 und 5 Hz; C-8), 82.92 ( $\text{S}_{10}$ ;  $J$  = 4 Hz;  $\text{CMe}_3$ ), 27.76 ( $\text{Q}_7$ ;  $J$  = 128 und 4 Hz;  $\text{CMe}_3$ ), 23.16 (Qs;  $J$  = 132 Hz;  $\text{COCH}_3$ ), 11.87 (Qs;  $J$  = 132 Hz; 3-Me).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$  (290.3) Ber. C 57.92 H 6.25 N 19.30 Gef. C 57.8 H 6.3 N 20.0

Produkt **10c** wird auch durch Oxidation von **13c** (100 mg; 0.34 mmol) in 10 ml Benzol mit DDQ (155 mg; 0.68 mmol) mit 77% Ausb. nach üblicher Aufarbeitung, gefolgt von Flashchromatographie, erhalten.

*Cycloadditionsreaktion des Diazepins 1d mit Diazoethan:* Wie weiter oben mit **1d** (6.0 g; 29 mmol) und Diazoethan-Etherlösung (100 ml). Die Additionsprodukte werden vor ihrer Trennung noch mit Acetanhydrid behandelt. Durch Flashchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan) erhält man in einer Gesamtausb. von 70% die Produkte **11d**, **12d** und **13d**.

(±)-*erythro*-2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydro-3,8-dimethylpyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**11d**): Ausb. 21%, Schmp. 108 °C (Hexan). – IR (KBr): 1715, 1663 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (ε) = 331 (13200), 286 (10500), 237 nm (10900). – <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 5.

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (306.4) Ber. C 58.81 H 7.24 N 18.29 **11d**: Gef. C 58.9 H 7.4 N 18.2

**12d**: Gef. C 58.9 H 7.4 N 18.3

**13d**: Gef. C 58.6 H 7.1 N 18.3

(±)-*threo*-2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydro-3,8-dimethylpyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**12d**): Ausb. 28%, Schmp. 133 °C (Hexan). – IR (KBr): 1740, 1660 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (ε) = 326 (15300), 279 (10200), 246 nm (9500). – <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 5.

(±)-*threo*-2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydro-3,4-dimethylpyrazolo[4,3-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**13d**): Ausb. 21%, Schmp. 116 °C (Ethylacetat/Cyclohexan). – IR (KBr): 1718, 1650 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (ε) = 320 nm (23000). – <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 4.

*Cycloadditionsreaktion des Diazepins 1f mit Diazoethan:* Wie weiter oben von **1f** (6.0 g; 28 mmol) und Diazoethan-Etherlösung (100 ml) ausgehend. Die Additionsprodukte werden vor ihrer Trennung noch mit Acetanhydrid behandelt. Durch Flashchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan) erhält man in einer Gesamtausb. von 93% die drei Produkte **11f**, **12f** und **13f**.

(±)-*erythro*-2-Acetyl-6-benzoyl-2,3,3a,6-tetrahydro-3,8-dimethylpyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin (**11f**): Ausb. 41%, Schmp. 134 °C (Ethanol). – IR (KBr): 1675, 1665, 1600 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (ε) = 332 (15500), 287 (14400), 220 nm (14100). – <sup>13</sup>C-NMR: Tab. 7.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (310.4) Ber. C 65.79 H 5.85 N 18.05 **11f**: Gef. C 65.9 H 5.8 N 18.0

**12f**: Gef. C 65.8 H 5.7 N 18.0

**13f**: Gef. C 65.6 H 5.9 N 18.0

(±)-*threo*-2-Acetyl-6-benzoyl-2,3,3a,6-tetrahydro-3,8-dimethylpyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin (**12f**): Ausb. 47%, Schmp. 207 °C (Ethanol). – IR (KBr): 1675, 1660 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (ε) = 328 (17000), 283 (12600), 215 nm (13600). – <sup>13</sup>C-NMR: Tab. 7.

(±)-*threo*-2-Acetyl-6-benzoyl-2,3,3a,6-tetrahydro-3,4-dimethylpyrazolo[4,3-d][1,2]diazepin (**13f**): Ausb. 5%, Schmp. 199 °C (Ethylacetat/Cyclohexan). – IR (KBr): 1665, 1655, 1635 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (ε) = 335 (23400), 204 nm (22600). – <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR: Tab. 4 und 8.

*Cycloadditionsreaktion des Diazepins 1a mit Diazoethan:* Wie weiter oben von **1a** (2.5 g; 15 mmol) und Diazoethan-Lösung (50 ml) ausgehend. Die Additionsprodukte werden vor ihrer Trennung noch mit Acetanhydrid behandelt. Durch Flashchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 7:3) erhält man in schlechter Gesamtausbeute die zwei direkten Addukte **11a** und **12a**.

(±)-*erythro*-2-Acetyl-2,3,3a,6-tetrahydro-3-methylpyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-ethylester (**11a**): Ausb. 7%, Schmp. 105.5 °C. – IR (KBr): 2957, 1720, 1660, 1592, 1410, 1290 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (ε) = 330 (16200), 295 (10800), 235 nm (12500). – <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 5.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> Ber. 264.1222 Gef. 264.1226 (MS)

(±)-*threo*-2-Acetyl-2,3,3*a*,6-tetrahydro-3-methylpyrazolo[3,4-*d*][1,2]diazepin-6-carbonsäure-ethylester (**12a**): Ausb. 10%, Schmp. 130°C. – IR (KBr): 2960, 1720, 1660, 1590, 1410, 1290  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 328 (16100), 281 (9000), 244 nm (11500). –  $^1\text{H-NMR}$ : Tab. 5.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  Ber. 264.1222 Gef. 264.1226 (MS)

6-Benzoyl-3,3*a*,6,8*a*-tetrahydro-3,3-dimethylpyrazolo[3,4-*d*][1,2]diazepin (**14e**) und 6-Benzoyl-2,3,3*a*,6-tetrahydro-3,3-dimethylpyrazolo[3,4-*d*][1,2]diazepin (**4e**): Zu einer auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 15.6 g (0.079 mol) **1e**<sup>27)</sup> in 200 ml Ether gibt man unter Argon 180 ml einer ebenfalls auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 2-Diazopropan (0.25 mol)<sup>11)</sup>. Nach etwa 4 h wird der entstandene kristalline gelbliche Niederschlag bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Argon abgesaugt und mit wenig gekühltem Ether gewaschen. Die Kristalle werden bei Raumtemp. i. Vak. getrocknet. Ausb. 16.4 g (78%) des schon bekannten **14e**<sup>9)</sup>, Schmp. 95–96°C. Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Ether/Petrolether umkristallisiert, wobei **4e**<sup>9)</sup>, Schmp. 122°C, ausfällt (2.4 g; 11%). Das 1-Pyrazolin-Addukt **14e** wird in 80proz. Ausbeute zum 2-Pyrazolin-Addukt **4e**<sup>9)</sup> isomerisiert, indem man es in Methanol löst, Cyclohexan zugibt und dann die Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert.

2,3,3*a*,6-Tetrahydro-3,3-dimethylpyrazolo[3,4-*d*][1,2]diazepin-6-carbonsäure-ethylester (**4a**)<sup>5)</sup> und 3,3*a*,6,8*a*-Tetrahydro-3,3-dimethylpyrazolo[4,3-*d*][1,2]diazepin-6-carbonsäure-ethylester (**15a**): Zu einer auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 2.0 g (8.0 mmol) **1a**<sup>27)</sup> in 20 ml Methylenchlorid gibt man unter Argon eine tiefgekühlte und überschüssige DAP-Lösung (0.25 mol). Nach etwa 2 d läßt man die Reaktionslösung auf Raumtemp. kommen und destilliert die Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird direkt aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Ether umkristallisiert, wobei **4a** anfällt (1.25 g; 49%), Schmp. 148–149°C<sup>3)</sup>. Die Mutterlaugen werden eingeeengt und durch Flashchromatographie getrennt, wobei **15a** als instabiles Öl anfällt (120 mg; 5%). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.23 (dd;  $J$  = 8 und 3.5 Hz; 7-H), 7.10 (d;  $J$  = 5.5 Hz; 4-H), 5.20–5.60 (m; 8- und 8*a*-H), 2.90 (dd;  $J$  = 8 und 5.5 Hz; 3*a*-H), 1.63 (s;  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (s;  $\text{CH}_3$ ), 4.40 (q;  $J$  = 7 Hz;  $\text{OCH}_2$ ), 1.40 (t,  $J$  = 7 Hz;  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

6-Benzoyl-2,3,3*a*,6-tetrahydro-3,3,8-trimethylpyrazolo[3,4-*d*][1,2]diazepin (**4f**) und 6-Benzoyl-3,3*a*,6,8*a*-tetrahydro-3,3,4-trimethylpyrazolo[4,3-*d*][1,2]diazepin (**15f**): Wie weiter oben wird **1f** (36 g; 0.17 mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) mit einer DAP-Lösung (2.0 mol) in 200 ml Ethylbenzol umgesetzt. Man beläßt die Lösung 6 h bei  $-78^\circ\text{C}$ , dann 20 h bei Raumtemp. und destilliert die Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird in 100 ml Ether gelöst, Petrolether wird zugegeben, wobei sich ein gelber Niederschlag bildet, der aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird. Man erhält dabei **4f** als farblose Substanz (36 g; 75%). Die Mutterlaugen werden i. Vak. eingedampft, und der braune Rückstand wird durch Flashchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 4:6) getrennt, wobei ein orangefarbenes Öl entsteht, das aus Ether/Hexan zu den farblosen Kristallen von **15f** führt (2.95 g; 6%). **4f**: Schmp. 119°C. – IR (KBr): 3335, 1660, 1600 und 1580  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Ethanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 330 (15100), 279 (9700) und 227 nm (13500). –  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ : Tab. 3 und 11.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$  (282.3) Ber. C 68.06 H 6.43 N 19.85 **4f**: Gef. C 68.1 H 6.6 N 19.9

**15f**: Gef. C 67.9 H 6.3 N 19.9

**15f**: Schmp. 97–99°C (Zers.). – IR (KBr): 1675, 1650, 1595, 1575, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Ethanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 333 (Schulter, 800), 272 (11000), 266 (Schulter, 10200), 236 nm (9500). – 60-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.46 (m; H-aromat. und 7-H), 5.73–5.16 (m; 8- und 8*a*-H), 2.83 (d;  $J$  = 9 Hz; 3*a*-H), 2.08 (s; 4- $\text{CH}_3$ ), 1.70 (s; 3- $\text{CH}_3$ ), 1.23 (s; 3- $\text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$ : Tab. 10.

2-Acetyl-2,3,3*a*,6-tetrahydro-3,3,8-trimethyl-6-(4-methylphenylsulfon)pyrazolo[3,4-*d*][1,2]diazepin (**17h**), 3,3*a*,6,8*a*-Tetrahydro-3,3,4-trimethyl-6-(4-methylphenylsulfon)pyrazolo-

[4,3-d][1,2]diazepin (**15h**) und 3,3a,6,8a-Tetrahydro-3,3,8-trimethyl-6-(4-methylphenylsulfonyl)pyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin (**14h**): Wie weiter oben wird **1h** (0.8 g; 30.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) mit einer DAP-Lösung (2.0 mol) in Ether (150 ml) umgesetzt. Nach 6 h bei  $-78^\circ\text{C}$  läßt man das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemp. kommen, wobei die rote Farbe des DAP allmählich verschwindet. Nach Zugabe von 50 ml Petrolether bildet sich ein farbloser Niederschlag, der abgesaugt wird. Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt; es erscheint ein braunes dickflüssiges Öl, das sich nicht kristallisieren läßt. Es handelt sich dabei um das „direkte“ Addukt in Form des 2-Pyrazolins, das instabil ist. Dieser ölige Rückstand wird in 50 ml Pyridin gelöst und die Lösung mit 10 ml Acetanhydrid während 12 h bei  $70^\circ\text{C}$  behandelt. Nach Entfernen des überschüssigen Pyridins und des Acetanhydrids i. Vak., gefolgt von präparativer Säulenchromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan 6:4), wird **17h** als eine blaßgelbe kristalline Substanz isoliert (3.9 g; 34%).

Der abgesaugte Niederschlag wird mit Chloroform/Hexan (1:1) gewaschen, wobei ein Teil des Niederschlags gelöst wird. Die so erhaltene Lösung wird i. Vak. eingeeengt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei man **15h** als farblose Substanz erhält (1.4 g; 14%).

Der unlösliche Teil des Niederschlags wird zweimal aus Chloroform/Ethanol umkristallisiert, wobei man **14h** als farblose Kristalle erhält (4.2 g; 42%).

**17h**: Schmp.  $188^\circ\text{C}$  (Zers.). – IR (KBr): 1660, 1590, 1550, 1360, 1170  $\text{cm}^{-1}$ . – UV (Ethanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 326 (12800), 283 (10900), 224 (15900), 210 nm (Schulter 13500). – 60-MHz- $^1\text{H}$ -NMR: Tab. 9.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (376.0) Ber. C 57.49 H 6.32 N 14.90 Gef. C 57.6 H 60.0 N 15.2

**15h**: Schmp.  $142-144^\circ\text{C}$  (Zers.). – IR (KBr): 1670, 1655, 1590, 1570, 1360, 1170  $\text{cm}^{-1}$  – UV (Ethanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 336 (215), 254 (8000), 224 nm (12800): – 60-MHz- $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR: Tab. 9 und 10.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (332.4) Ber. C 57.81 H 6.06 N 16.85 **15h**: Gef. C 57.8 H 5.9 N 17.1

**14h**: Gef. C 57.7 H 6.0 N 17.1

**14h**: Schmp.  $140-142^\circ\text{C}$  (Zers.). – IR (KBr): 1660, 1630, 1590, 1350, 1165  $\text{cm}^{-1}$ . – 60-MHz- $^1\text{H}$ -NMR: Tab. 9.

*Umsetzung von Diazomethan mit dem Diazepin **1b** zu „direkten“ und „inversen“ Addukten:* Zu einer auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von Diazomethan (aus 43 g *p*-Tosylmethylnitrosamid) in 100 ml Ether wird eine gesättigte Lösung von **1b** (2.0 g; 1.1 mmol) gegeben. Das Reaktionsmedium wird 18 h auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und das Lösungsmittel dann i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in 12 ml Pyridin aufgenommen, die Lösung mit 4.0 g Tosylchlorid versetzt und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Dann wird auf Raumtemp. gekühlt, in 100 ml Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die Lösungsmittel werden i. Vak. abdestilliert, und das Reaktionsgemisch wird durch Flashchromatographie getrennt, wobei die Produkte **18b**, **19b**, **20b** und **21b** erhalten werden.

2,3,3a,6-Tetrahydro-8-methyl-2-(4-methylphenylsulfonyl)pyrazolo[3,4-d][1,2]diazepin-6-carbonsäure-ethylester (**18b**): Ausb. 30% (1.25 g), Schmp.  $196.5^\circ\text{C}$  (Ethylacetat). – IR (KBr): 1720, 1660, 1310, 1169  $\text{cm}^{-1}$ . – UV ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 324 (11200), 240 nm (10500). –  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.82 (d;  $J$  = 9 Hz;  $\text{H}_o$  von Ts), 7.40 (d;  $J$  = 9 Hz;  $\text{H}_m$  von Ts); 6.82 (dd;  $J$  = 8 und 2 Hz; 5-H), 5.15 (dd;  $J$  = 8 und 2 Hz; 4-H), 4.38 (q;  $J$  = 7 Hz;  $\text{OCH}_2$ ), 3.50–4.10 (m; 3- und 3a-H), 2.47 (s;  $\text{CH}_3$  von Ts), 2.30 (s;  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (t;  $J$  = 7 Hz;  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.19 (Sm; C=O), 148.64 (Sm; C-8a), 144.86 ( $\text{S}_6$ ;  $J$  = 7 Hz;  $\text{C}_p$ -Tosyl), 144.86 (Sq;  $J$  = 7 Hz; C-8), 131.24 (St;  $J$  = 9 Hz;  $\text{C}_s$ -Tosyl), 130.01 (Dt;  $J$  = 188 und 5 Hz; C-5), 129.69 (D<sub>5</sub>;  $J$  = 164 und 5.5 Hz;  $\text{C}_m$ -Tosyl), 128.41 (Dd;  $J$  = 170 und 6 Hz;  $\text{C}_o$ -Tosyl), 117.80 (Dm;  $J$  = 170 Hz; C-4), 63.73 (Tq;  $J$  = 151 und 4 Hz;  $\text{OCH}_2$ ), 53.90 (Tt;  $J$  = 151 und 3.5 Hz; C-3), 44.01 (Ddq;  $J$  =

143.9 und 4 Hz; C-3a), 22.33 (Qs;  $J = 132$  Hz; CH<sub>3</sub>), 21.42 (Qt;  $J = 129$  und 4.5 Hz; CH<sub>3</sub>-Tosyl), 14.18 (Qt;  $J = 129$  und 2 Hz; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (376.4) Ber. C 54.24 H 5.36 N 14.88 Gef. C 54.3 H 5.5 N 14.9

*1(2),6-Dihydro-8-methylpyrazolo[3,4-*d*][1,2]diazepin-6-carbonsäure-ethylester (19b)*: Ausb. 10% (250 mg), Schmp. 148.5 °C (Ethylacetat/Cyclohexan). – IR (KBr): 3190, 1695, 1652, 1618, 1540 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (ε) = 315 (400), 265 (4600), 227 nm (16200). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.10 (s; NH), 7.54 (s; 3-H), etwa 6.30 (AB-Spektrum;  $J = 9$  Hz; 4- und 5-H), 4.32 (q;  $J = 7$  Hz; OCH<sub>2</sub>), 2.45 (s; CH<sub>3</sub>), 1.33 (t; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.21 (Sq;  $J = 6.5$  Hz; C-8), 155.20 (St;  $J = 3.5$  Hz; CO), 145.63 (Sm; C-8a), 128.14 (Dd,  $J = 189$  und 5 Hz; C-5), 127.78 (Ds;  $J = 192$  Hz; C-3), 118.80 (Std;  $J = 8$  und 3 Hz; C-3a), 114.29 (Dd,  $J = 166$  und 7 Hz; C-4), 62.69 (Tq;  $J = 150$  und 4.5 Hz; OCH<sub>2</sub>), 20.87 (Qs;  $J = 132$  Hz; CH<sub>3</sub>), 14.40 (Qt;  $J = 129$  und 2 Hz; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (220.2) Ber. C 54.54 H 5.49 N 25.44 Gef. C 54.2 H 5.5 N 25.1

*2,3,3a,6-Tetrahydro-4-methyl-2-(4-methylphenylsulfonyl)pyrazolo[4,3-*d*][1,2]diazepin-6-carbonsäure-ethylester (20b)*: Ausb. 20% (830 mg), Schmp. 157 °C (Ethylacetat). – IR (KBr): 1710, 1631, 1310, 1169 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (ε) = 315 (21300), 230 nm (11900). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80 (d;  $J = 9$  Hz; H<sub>o</sub> von Ts), 7.33 (d;  $J = 9$  Hz; H<sub>m</sub> von Ts), 7.32 (d;  $J = 9$  Hz; 7-H), 5.88 (d;  $J = 9$  Hz; 8-H), 3.40–4.40 (m; 3- und 3a-H), 4.33 (q;  $J = 7$  Hz; OCH<sub>2</sub>), 2.43 (s; CH<sub>3</sub> von Ts), 2.10 (s; CH<sub>3</sub>), 1.33 (t;  $J = 7$  Hz; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.21 (S<sub>2</sub>;  $J = 6$  Hz; C-4), 153.74 (Sm; C=O), 150.05 (Sm; C-8a), 144.76 (S<sub>6</sub>;  $J = 6$  Hz; C<sub>p</sub>-Tosyl), 134.38 (Dd;  $J = 185$  und 5 Hz; C-7), 131.01 (St;  $J = 8.5$  Hz; C<sub>s</sub>-Tosyl), 129.73 (D<sub>5</sub>;  $J = 164$  und 6 Hz; C<sub>m</sub>-Tosyl), 128.73 (Dd;  $J = 169$  und 5 Hz; C<sub>o</sub>-Tosyl), 104.14 (Dd;  $J = 170$  und 4 Hz; C-8), 64.01 (Tq;  $J = 151$  und 4 Hz; OCH<sub>2</sub>), 52.35 (Dm;  $J = 142$  Hz; C-3a), 49.34 (Tm;  $J = 147$  Hz; C-3), 21.46 (Qt;  $J = 129$  und 4 Hz; CH<sub>3</sub>-Tosyl), 20.05 (Qs;  $J = 131.5$  Hz; CH<sub>3</sub>), 14.18 (Qt;  $J = 129$  und 2 Hz; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (376.4) Ber. C 54.24 H 5.36 N 14.88 Gef. C 53.9 H 5.5 N 15.0

*1(2),6-Dihydro-4-methylpyrazolo[4,3-*d*][1,2]diazepin-6-carbonsäure-ethylester (21b)*: Ausb. 10% (245 mg), Schmp. 164 °C. – IR (KBr): 3160, 3120, 1715, 1655, 1630 cm<sup>-1</sup>. – UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (ε) = 320 (500), 270 (5000) und 231 nm (17500). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.6 (s; NH), 7.77 (s; 3-H), 6.56 und 6.35 (AB-Spektrum;  $J_{AB} = 7.5$  Hz; 4- und 5-H), 4.39 (q;  $J = 7$  Hz; OCH<sub>2</sub>), 2.37 (s; CH<sub>3</sub>), 1.33 (t;  $J = 7$  Hz; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.39 (Sq;  $J = 6.5$  Hz; C-4); 155.06 (St;  $J = 3$  Hz; CO), 144.95 (Sdd;  $J = 10$  und 6 Hz; C-8a), 134.29 (Ds;  $J = 193$  Hz; C-3), 132.15 (Dd;  $J = 190$  und 4 Hz; C-7), 117.89 (Sm; C-3a), 112.74 (Dd;  $J = 169$  und 6 Hz; C-8), 22.01 (Qs;  $J = 132$  Hz; CH<sub>3</sub>), 62.82 (Tq;  $J = 151$  und 4 Hz; OCH<sub>2</sub>), 14.45 (Qt;  $J = 130$  und 3 Hz; OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (220.2) Ber. C 54.54 H 5.49 N 25.44 Gef. C 54.3 H 5.6 N 25.2

<sup>1)</sup> V. Snieckus und J. Streith, Acc. Chem. Res. **13**, 348 (1981).

<sup>2)</sup> R. Allmann, A. Frankowski und J. Streith, Tetrahedron **28**, 581 (1972).

<sup>3)</sup> Die Buchstaben in Tab. 1 für die Substitutionsmuster gelten für alle bicyclischen Addukte und Derivate.

<sup>4)</sup> T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, I. Ichikawa und K. Hayakawa, J. Org. Chem. **35**, 426 (1970).

<sup>5)</sup> G. Kiehl, J. Streith und G. Taurand, Tetrahedron **30**, 2851 (1974).

<sup>6)</sup> J. Streith, G. Wolff und H. Fritz, Tetrahedron **33**, 1349 (1977).

<sup>7)</sup> J. Streith und G. Wolff, Heterocycles **5**, 471 (1976); R. Allmann, T. Debaerdemaeker, G. Kiehl, J. P. Luttringer, T. Tschamber, G. Wolff und J. Streith, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1361; J. Streith, T. Tschamber und G. Wolff, ebenda **1983**, 1374; J. Streith und T. Tschamber, ebenda **1983**, 1393.

- 8) G. Taurand und J. Streith, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3575.
- 9) J. R. Frost und J. Streith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 1297.
- 10) P. Gesche und J. Streith, in Vorbereitung.
- 11) M. Franck-Neumann, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2148.
- 12) T. J. Batterham, *NMR Spectra of Simple Heterocycles*, Wiley Interscience, New York 1973.
- 13) Y. L. Chow, J. Streith und G. Taurand, *Org. Magn. Reson.* **5**, 155 (1973).
- 14) Die Multiplizitäts-Symbole für  $^1J$ -Kopplungen werden groß, die für "long-range"-Kopplungen klein geschrieben.
- 15) N. T. Hoboken und E. R. Malinowski, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1479 (1961).
- 16) R. J. Abraham und P. Loftus, *Proton and Carbon 13 NMR Spectroscopy*, S. 56, Heyden & Sons, London 1978.
- 17) J. A. Schwarcz und A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* **50**, 3662 (1972).
- 18) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 742 (1963); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2**, 633 (1963); *J. Org. Chem.* **41**, 403 (1976).
- 19) R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717; R. Sustmann, nicht veröffentlichte Rechnungen.
- 20) I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, New York 1976.
- 21) A. Ledwith und D. Parry, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1408.
- 22) W. C. Still, M. Kahn und A. Mitra, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).
- 23) M. J. S. Dewar und W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4899, 4907 (1977).
- 24) G. Gösl und A. Meuwesen, *Chem. Ber.* **92**, 2521 (1959).
- 25) F. Bellamy, J. Streith und H. Fritz, *Nouv. J. Chim.* **3**, 115 (1979).
- 26) Th. J. de Boer und H. J. Backer, *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, 250 (1963).
- 27) J. Streith und J. M. Cassal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2175.
- 28) E. Werner, *J. Chem. Soc.* **115**, 1093 (1919).

[43/85]