

Lactam-acetale als potentielle Enamin-Synthone in
Heterocyclensynthesen, 1

Das Lactam-acetal/Keten-N,O-acetal-System in 1,3-dipolarer Cycloaddition

Hans Möhrle* und Heinz Dwuletzki

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf,
Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 2. Juli 1986

Lactam-acetale **1** gehen in cyclische Keten-N,O-acetale **2** über und reagieren mit 1,3-Dipolen. Die zum Teil nachweisbaren Primäraddukte stabilisieren sich unter Alkoholeliminierung zu aminosubstituierten kondensierten Heteroaromaten. Im Ausnahmefall der Pyrrolidon-acetale werden die überraschend stabilen Addukte mit 4-Nitrophenylazid (**3**) und Benzonitriloxid (**5**) erhalten.

Lactam Acetals: Potential Enamine Synthons in Heterocyclic Synthesis, 1 The Lactam Acetal/Ketene N,O-Acetal System in 1,3-Dipolar Cycloaddition

Lactam acetals **1** are transformed to cyclic ketene N,O-acetals **2** and react with 1,3-dipoles. Generally the resulting primary addition compounds which can be detected in some cases stabilize by alcohol elimination and yield amino-substituted condensed heteroaromatics. Pyrrolidone acetals are exceptions; their reactions with 4-nitrophenyl azide (**3**) and benzonitrile oxide (**5**) lead to the formation of surprisingly stable adducts.

Im Zuge unserer Untersuchungen des Reaktionsverhaltens von Enaminstrukturen in 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen war das System der cyclischen Keten-N,O-acetale **2** von besonderem Interesse, da dieses über charakteristisch hochliegende HOMO's verfügt und somit als aktivierte 2π -Komponente in Cycloadditionsreaktionen fungieren sollte (vgl. Abb. 1).

Seit den grundlegenden Arbeiten von *Meerwein*¹⁾ und *Bredereck*²⁾ hat es nicht an Versuchen gefehlt, **2** in Analogie zu den acyclischen Keten-N,O-acetalen aus den Lactam-acetalen **1** in Substanz zu isolieren.

Es gelang bisher nicht, Verbindungen des Typs **2** darzustellen, dennoch lassen einige Reaktionen der Lactam-acetale die Existenz der aktivierten Spezies **2** vermuten.

Ein mögliches Gleichgewicht zwischen Lactam-acetal **1** und unter Alkoholeliminierung gebildetem Keten-N,O-acetal **2** liegt so weit auf der Seite des Acetals, daß es ¹H-NMR-spektroskopisch nicht nachweisbar ist. Dennoch können wir zeigen, daß unter Zugrundelegung des *Curtin-Hammett-Prinzips*³⁾ Cycloadditionsreaktionen im Gleichgewichtssystem **1** \rightleftharpoons **2** einen effektiven Zugang zu verschiedensten Heterocyclenstrukturen eröffnen.

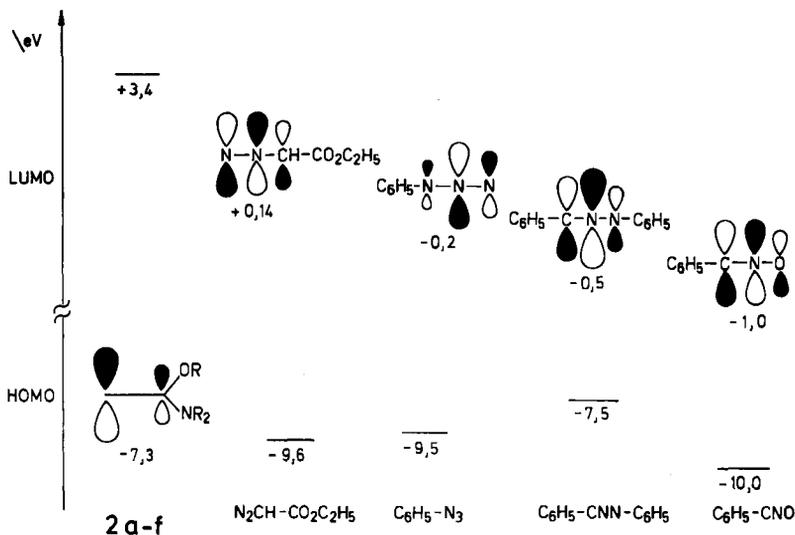


Abb. 1. Grenzorbitalschema der [3 + 2]-Cycloadditionsreaktionen im Lactam-acetal/Keten-N,O-acetal-System. Angabe der Grenzorbitalenergien nach Lit.^{4a-c)}

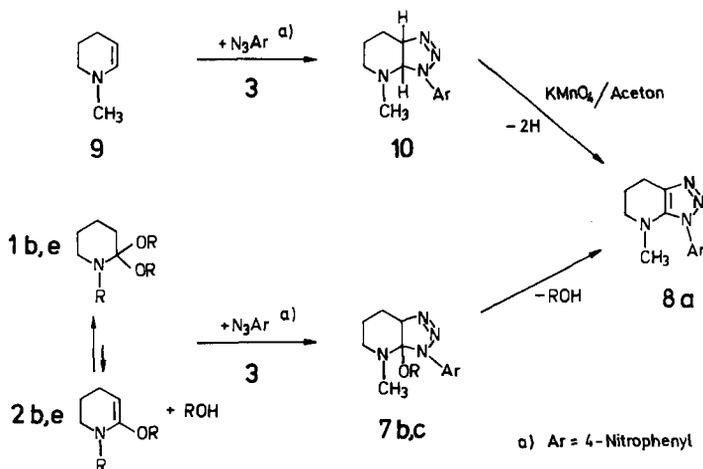
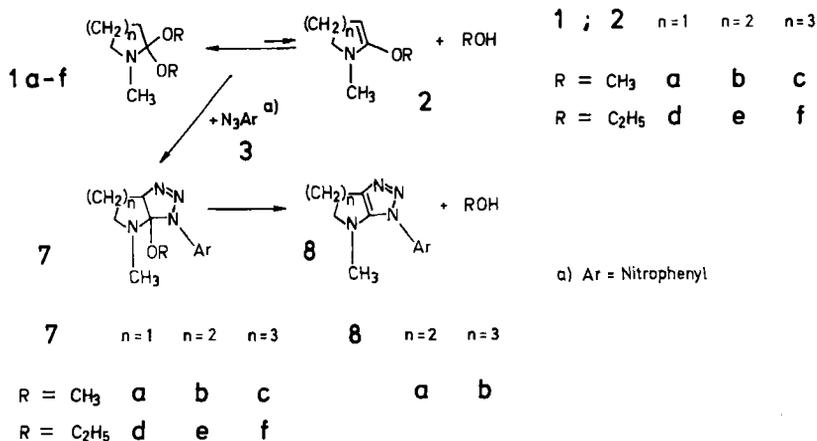
A) Umsetzung der Lactam-acetale 1a – f mit den 1,3-Dipolen 4-Nitrophenylazid (3) und Diazoessigester (4)

4-Nitrophenylazid (3) hat sich auf Grund außerordentlich hoher Reaktionsbereitschaft in 1,3-dipolarer Cycloaddition gegenüber Enaminstrukturen bewährt^{4a)}. Die nach *Bredereck*²⁾ hergestellten Lactam-acetale 1a – f werden mit 3 im Unterschub bei Raumtemperatur vereinigt, worauf deutlich exotherm die Umsetzung eintritt und nach Ether-Zusatz in durchweg guten Ausbeuten die gelb-braunen Addukte 7 bzw. 8 anfallen.

Die ¹H-NMR-Untersuchung der unbehandelten Rohprodukte zeigt, daß in allen Fällen die Primäraddukte 7a – f gebildet wurden, diese aber nur bei Einsatz der Pyrrolidon-acetale 1a, b einheitlich sind. Bis auf diese Ausnahmen wurden ca. 1:1-Mischungen des jeweiligen Primäradduktes 7 und der unter Alkoholeliminierung gebildeten Triazole 8a, b erhalten. Die 6- bzw. 7-Ring-Triazoline 7b, c, e, f lassen sich bereits durch Schütteln ihrer Chloroformlösungen mit Kieselgel sehr schonend und quantitativ in die aromatischen Verbindungen 8a, b überführen.

Andererseits weisen die Addukte 7a, d eine für Triazolinderivate bemerkenswerte thermische Stabilität auf, die im deutlichen Unterschied zu der eher notorischen Labilität der Triazolinguppierung steht⁵⁾. So können die Addukte z. B. ohne Zersetzung bei 80°C/15 Torr sublimiert werden!

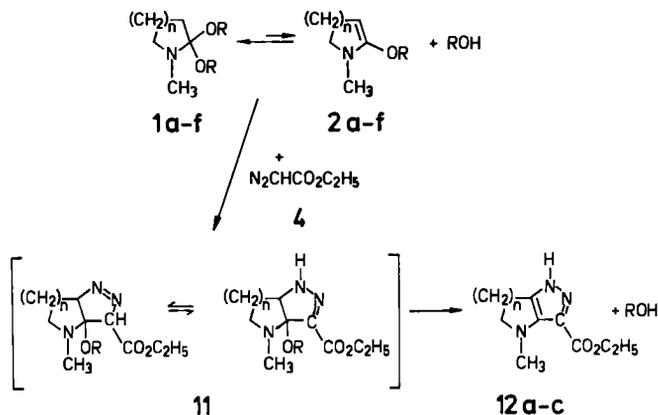
Auf Grund der genügend großen Differenzen der Atomorbitalkoeffizienten der Reaktionspartner muß von der bekannten 5-Amino-Orientierung der Addukte ausgegangen werden⁶⁾. Der chemische Beweis für die Richtigkeit des theoretischen Ansatzes konnte durch einen zweiten Syntheseweg für 8a erbracht werden (vgl. Schema 1).



Das durch geeignete Reaktionsführung erhaltene Tetrahydro-1-methylpyridin **9**^{4a)} bildet mit **3** das Triazol **10**, das oxidativ in das oben beschriebene Triazol **8a** übergeführt werden kann.

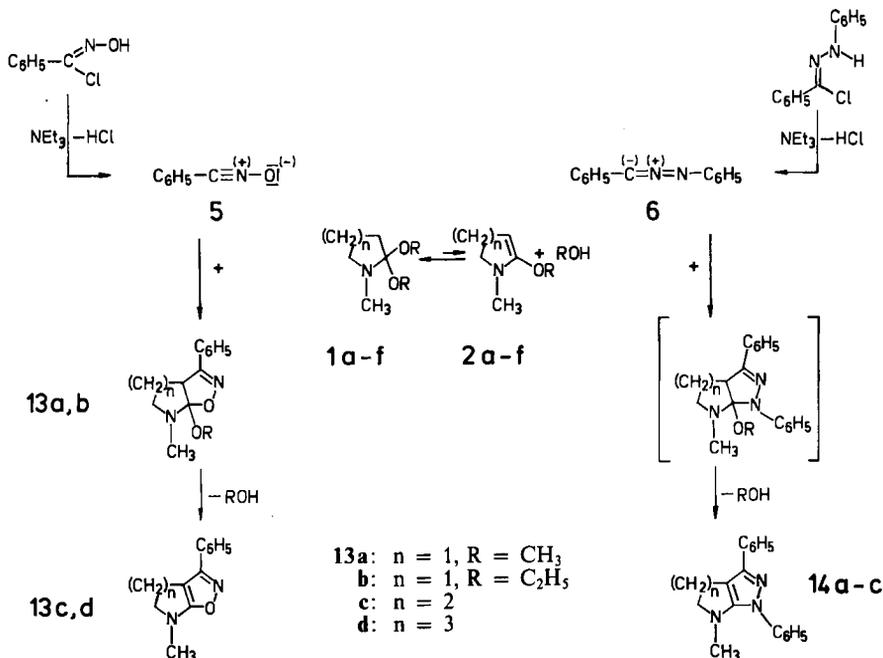
Die analoge Umsetzung des Lactam-acetal/Keten-N,O-acetal-Systems $1 \rightleftharpoons 2$ mit Diazoessigsäure **4** verläuft der höheren LUMO-Energie des Dipols gemäß zögernder und führt nach längerer Reaktionszeit unter Alkoholabspaltung zu den kondensierten Pyrazolen **12a-c**, ohne daß die Primäraddukte nachgewiesen werden konnten.

Die regiospezifische Bildung der 3*H*-Pyrazoline **11** wird gefolgt von einer bekannten [1,3]-Wasserstoffverschiebung, so daß *H*-Pyrazoline resultieren. In welcher Phase des Reaktionsgeschehens die Alkoholeliminierung eintritt, kann nicht entschieden werden.



B) Umsetzung der Lactam-acetale 1a – f mit in-situ erzeugten 1,3-Dipolen 5 und 6

Unter Modifizierung der von *Huisgen*⁷⁾ angegebenen Bedingungen werden in einer quasi doppelten Abfangreaktion sowohl Benzonitriloxid (5) als auch Diphenylnitrilimin (6) im Lactam-acetal/Keten-N,O-acetal-System zur Umsetzung gebracht.



Bei Einsatz des Benzonitriloxid-Dipols (5) resultieren die analogen Effekte wie bei der Addition von 3: Die Fünfring-Lactam-acetale 1a, d führen zu isolierbaren

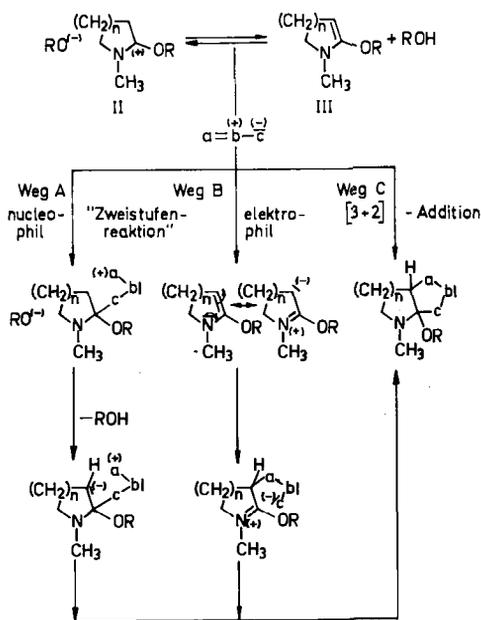
Primäraddukten **13a,b**, wohingegen die Homologen unter Alkoholeliminierung zu den Isoxazolen **13c,d** aromatisieren.

Durch *cis*-spezifische Addition an das 2-Alkoxyppyrolin-System **2a,d** resultieren die thermodynamisch begünstigten *cis*-verknüpften Addukte **7** bzw. **13a,b**.

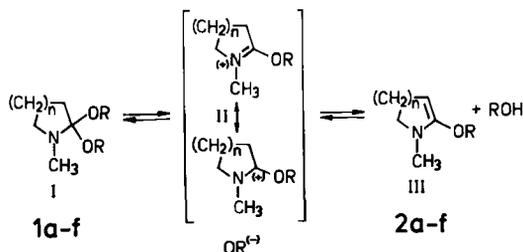
Die Alkoholeliminierung muß zwangsläufig mit *syn*-Stereochemie ablaufen, aber offensichtlich kann der Gewinn an mesomerer Stabilisierung nicht in allen Fällen die notwendige Aktivierungsenergie der Eliminierungsreaktion überkompensieren, so daß die ungewöhnlich thermisch beständigen Addukte isolierbar werden.

Alle Versuche, die Eliminierung zu erzwingen, scheitern jedoch an der mangelnden Reaktivität der Substanzen, die sich aus ihrer formalen Orthoester-Struktur erklären läßt⁸⁾.

Schema 1



Schema 2



Die Umsetzungen mit in-situ erzeugtem Diphenylnitrilimin (**6**) führen in allen Fällen unter den Reaktionsbedingungen zu kondensierten Pyrazolderivaten **14a–c**.

Die Umsetzungen von 1,3-Dipolen im Lactam-acetal-System **1** \rightleftharpoons **2** verlaufen mit bemerkenswerter Leichtigkeit. Sind die erhaltenen Ergebnisse aber beweiskräftig für die Existenz der postulierten cyclischen Keten-N,O-acetal-Zwischenstufe? In Analogie zum Carbinolamin-Enamin-Gleichgewicht kann für die Lactam-acetale nach Schema 2 formuliert werden (vgl. Schema 1).

Somit ist grundsätzlich eine konzertierte Addition an der Keten-N,O-acetal-Struktur III als auch eine Zweistufen-Reaktion über II oder auch III denkbar.

Argumente für den direkten Weg C über eine [3 + 2]-Cycloaddition sind:

Die mangelnde Nucleophilie der eingesetzten 1,3-Dipole,

das Fehlen der zu erwartenden Lactame bei elektrophiler Reaktion⁸⁾ nach Weg B,

die Solvensunabhängigkeit der Umsetzungen (Ether, Benzol, CHCl₃, Ethanol) und

der nachgewiesene stereochemisch einheitliche Verlauf der Reaktion zu den Primäraddukten.

Ebenfalls durchgeführte [4 + 2]-Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf erhärten den zumindest konzertierten Ablauf der Umsetzungen⁹⁾.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, uncorr. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 177. — ¹H-NMR-Spektren: Hitachi/Perkin-Elmer R-24 B (60 MHz) und Varian CFT 20 (80 MHz); int. Standard TMS. — Massenspektren: Finnigan 3500; 70 eV.

Die Darstellung der Lactam-acetale erfolgt durch Umsetzung der betreffenden *N*-Methylactame mit Dimethylsulfat und Natriumalkoholat analog *Bredereck*²⁾. Vor jeder Umsetzung werden die sich auch unter Argon sehr schnell braun färbenden, leichtbeweglichen Flüssigkeiten redestilliert.

Umsetzungen von 4-Nitrophenylazid (3) mit den Lactam-acetalen 1a–f: 5.0 g frisch destilliertes Lactam-acetal werden unter Rühren mit 0.82 g (5.0 mmol) frisch sublimiertem **3** versetzt. Variante A: Der große Überschuß an Lactam-acetal dient als Lösungsmittel. Nach Rühren über Nacht werden die Addukte durch Zusatz von 50 ml Et₂O ausgefällt. Variante B: Der Verlauf der Reaktion ist unabhängig vom Solvens, es kann Et₂O, CHCl₃, CH₃OH, C₂H₅OH, Benzol, n-Hexan oder CCl₄ benutzt werden. Je nach der Löslichkeit der Addukte im betreffenden Solvens wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt oder wie unter A beschrieben verfahren.

3,3a,4,5,6,6a-Hexahydro-3a-methoxy-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)pyrrolo[2,3-d]-1,2,3-triazol (7a): Ausb. 90%, Schmp. 117°C (Methanol). — IR (KBr): 1590 (vs; Aromat), 1510, 1495 cm⁻¹ (vs), NO₂, konjugiert. — ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 8.27–8.12/7.83–7.67 (AA'BB'; 4H, arom. H), 4.9 (dd; 1H, 6a-H), 3.32 (s; 3H, OCH₃), 3.09–2.04 (m; 4H, 5-H₂, 6-H₂), 2.36 (s; 3H, NCH₃). — MS (120°C): *m/z* = 277 (0.1%; M⁺), 218 (3), 113 (100; M⁺ – 3), 112 (50).

C₁₂H₁₅N₅O₃ (277.3) Ber. C 51.98 H 5.45 N 25.26 Gef. C 52.06 H 5.47 N 25.55

3a-Ethoxy-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)pyrrolo[2,3-d]-1,2,3-triazol (7d): Ausb. 96%, Schmp. 109°C (Methanol). — IR (KBr): 1590 (vs; Aromat), 1525, 1490 cm⁻¹ (vs), NO₂, konjugiert. — ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 8.30–8.11/7.84–7.65 (AA'BB'; 4H, arom. H), 4.87 (dd; 1H, 6a-H), 3.46 (q, J = 7 Hz; 2H, OCH₂CH₃), 3.67–2.1 (m; 4H, 5-H₂, 6-H₂), 2.37 (s; 3H, NCH₃), 1.30 (t, J = 7 Hz; 3H, OCH₂CH₃). — MS (90°C): m/z = 291 (0.1%; M⁺), 218 (4), 127 (84; M⁺ – 3), 99 (100; 127 – C₂H₄).

C₁₃H₁₇N₅O₃ (291.3) Ber. C 53.60 H 5.88 N 24.04 Gef. C 53.46 H 5.72 N 24.06

Überführung der Gemische 7b/8a; 7e/8a sowie 7c/8b; 7f/8b in die Triazole 8a, b: Das nach obiger Vorschrift erhaltene Kristallisat als ca. 1:1-Mischung des Triazolin-Primäradduktes und des Triazols wird in CHCl₃ gelöst, mit 10 g Kieselgel 60 (Merck, Korngröße 0.063–0.2 mm) versetzt und ca. 10 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Kieselgels und des Lösungsmittels fallen einheitlich die Triazole **8a, b** an.

4,5,6,7-Tetrahydro-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin (8a): Ausb. quantitativ, aus **1e** + 3.91%, Schmp. 170°C (Ethanol), gelbe Spieße. — IR (KBr): 1610, 1600, 1590 (vs), Aromat, 1520 cm⁻¹ (vs; NO₂, konjugiert). — ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 8.44–8.3/8.08–7.94 (AA'BB'; 4H, arom. H), 3.26–3.12 (m; 2H, 5-H₂), 2.84 (t; 2H, 7-H₂), 2.57 (s; 3H, NCH₃), 2.0–1.84 (m; 2H, 6-H₂). — MS (120°C): m/z = 259 (13%; M⁺), 109 (40; M⁺ – N₂ – C₆H₄NO₂), 55 (100; CH₃NCN⁺).

C₁₂H₁₃N₅O₂ (259.3) Ber. C 55.59 H 5.05 N 27.01 Gef. C 55.82 H 5.01 N 27.55

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)-1,2,3-triazolo[4,5-b]azepin (8b): Ausb. quantitativ, aus **1f** + 3.83%, Schmp. 149°C (Ethanol), gelbe Plättchen. — IR (KBr): 1610, 1595 (vs), Aromat, 1515 cm⁻¹ (vs; NO₂, konjugiert). — ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 8.44–8.29/8.21–8.06 (AA'BB'; 4H, arom. H), 3.25 („t“; 2H, 5-H₂), 2.94 („t“; 2H, 8-H₂), 2.57 (s; 3H, NCH₃), 2.01–1.8 (m; 4H, 6-H₂, 7-H₂). — MS (120°C): m/z = 273 (7%; M⁺), 123 (13; M⁺ – N₂ – C₆H₄NO₂), 68 (100; CH₃NCN⁺CH).

C₁₃H₁₅N₅O₂ (273.3) Ber. C 57.13 H 5.53 N 25.63 Gef. C 57.27 H 5.45 N 25.81

Unabhängige Synthese von 4,5,6,7-Tetrahydro-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin (8a): 100 mg (0.38 mmol) **3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin (10)** (dargestellt nach Lit.^{[4a])} werden in absol., gegen KMnO₄ stabilem Aceton gelöst und mit 0.5 g KMnO₄ versetzt (vgl. Lit.^[10]). Nach 18 h ist nur das Triazol **8a** auf dem DC nachweisbar. Der Misch.-Schmp. 170°C mit authentischem **8a** zeigt keine Depression.

Umsetzungen von Diazoessigsäure-ethylester (4) mit den Lactam-acetalen 1a–f: In 50 ml absol. Benzol werden 0.59 g (5.0 mmol) **4** (Aldrich) und jeweils 5.0 g frisch destilliertes Lactam-acetal bei Raumtemp. gerührt. Nach 48–64 h sind die Umsetzungen beendet, und es wird wie bei **7** beschrieben aufgearbeitet.

1,4,5,6-Tetrahydro-4-methylpyrrolo[3,2-c]pyrazol-3-carbonsäure-ethylester (12a): Ausb. 50% (nach 64 h). Schmp. 81°C (Diisopropylether). — IR (KBr): 3160 (s; NH), 1710–1700 cm⁻¹ (vs, br; CO-Ester). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.49 (br; 1H, NH, austauschbar), 4.33 (q, J = 7 Hz; 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.66 („t“; 2H, 5-H₂), 2.99 (s; 3H, NCH₃), 2.92 („t“; 2H, 6-H₂), 1.36 (t, J = 7 Hz; 3H, CO₂CH₂CH₃). — MS (90°C): m/z = 195 (100%; M⁺), 149 (52), 122 (83; M⁺ – H – CO₂CH₂CH₃), 93 (31), 43 (78).

C₉H₁₃N₃O₂ (195.2) Ber. C 55.37 H 6.71 N 21.52 Gef. C 55.48 H 6.42 N 21.52

4,5,6,7-Tetrahydro-4-methyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-carbonsäure-ethylester (12b): Ausb. 65% (nach 56 h), Schmp. 103°C (Hexan). — IR (KBr): 3180 (s, br; NH), 1715 cm⁻¹ (vs; CO-Ester). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 10.5 (br; 1H, NH, austauschbar), 4.35 (q, J =

7 Hz; 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.05 („t“; 2H, 5-H₂), 3.04 (s; 3H, NCH₃), 2.72 („t“; 2H, 7-H₂), 2.09–1.88 (m; 2H, 6-H₂), 1.37 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CO₂CH₂CH₃). — MS (90°C): *m/z* = 209 (81%; M⁺), 179 (31; M⁺ – C₂H₅), 163 (100; M⁺ – C₂H₅OH), 107 (40), 106 (77).

C₁₀H₁₅N₃O₂ (209.3) Ber. C 57.40 H 7.23 N 20.08 Gef. C 57.45 H 7.08 N 20.05

1,4,5,6,7,8-Hexahydro-4-methylpyrazolo[4,3-b]azepin-3-carbonsäure-ethylester (12c): Ausb. 70% (nach 48 h), Schmp. 95°C (Hexan). — IR (KBr): 3190 (w; NH), 1720 cm⁻¹ (vs; CO-Ester). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.5 (br; 1H, NH, austauschbar), 4.36 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.21 („t“; 2H, 5-H₂), 2.91 (s; 3H, NCH₃), 2.81 („t“; 2H, 8-H₂), 1.99–1.71 (m; 4H, 6-H₂, 7-H₂), 1.37 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CO₂CH₂CH₃). — MS (50°C): *m/z* = 223 (47%; M⁺), 194 (27; M⁺ – C₂H₅), 177 (40; M⁺ – C₂H₅OH), 127 (80), 44 (100).

C₁₁H₁₇N₃O₂ (223.3) Ber. C 59.17 H 7.67 N 18.82 Gef. C 59.31 H 7.64 N 18.46

Umsetzungen von in-situ erzeugtem Benzonitriloxid (5) mit den Lactam-acetalen 1a–f: In eine absol. benzolische Lösung (50 ml) aus 5.0 g frisch destilliertem Lactam-acetal und 1.68 g (16.6 mmol) absol. Triethylamin werden bei Raumtemp. 0.78 g (5.0 mmol) Benzhydroximsäurechlorid¹¹, gelöst in 30 ml absol. Benzol, langsam unter Rühren getropft. Nach 12 h wird vom ausgefallenen Triethylamin-hydrochlorid abgesaugt und das eingeeengte Filtrat (Rotationsverdampfer) zum Entfernen des überschüssigen Lactam-acetals adsorptiv über Kieselgel 60 (Merck, Korngröße 0.063–0.2 mm; 20 g) filtriert (Elutionsmittel: Toluol/CHCl₃/C₂H₅OH = 45:45:10). Aus dem eingeeengten Eluat fallen die Benzonitriloxid-Addukte **13a–d** an.

4,5,6,6a-Tetrahydro-6a-methoxy-6-methyl-3-phenyl-3aH-pyrrolo[3,2-d]isoxazol (13a): Ausb. 90%, Schmp. 64°C (Diisopropylether). — IR (KBr): 1595, 1560 cm⁻¹ (w), Aromat. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.74–7.57/7.49–7.34 (m; 5H, arom. H), 3.8 (dd; 1H, 3a-H), 3.38 (s; 3H, OCH₃), 2.52 (s; 3H, NCH₃), 3.06–2.74/2.68–2.54/2.48–2.24/1.95–1.88 (AA'BX; 4H, 4-H₂, 5-H₂). — MS (80°C): *m/z* = 232 (15%; M⁺), 200 (4; M⁺ – OCH₃), 113 (100; M⁺ – 5), 112 (60), 98 (12).

C₁₃H₁₆N₂O₂ (232.3) Ber. C 67.22 H 6.94 N 12.06 Gef. C 67.41 H 7.00 N 12.21

6a-Ethoxy-4,5,6,6a-tetrahydro-6-methyl-3-phenyl-3aH-pyrrolo[3,2-d]isoxazol (13b): Ausb. 65%, Schmp. 68°C (Diisopropylether). — IR (KBr): 1590, 1560, 1500 cm⁻¹ (vw), Aromat. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.78–7.51/7.48–7.31 (m; 5H, arom. H), 3.89–3.35 (m; 3H, 3a-H, OCH₂CH₃), 2.54 (s; 3H, NCH₃), 3.14–2.94/2.84–2.46/2.41–2.05/1.95–1.63 (AA'BX; 4H, 4-H₂, 5-H₂), 1.26 (t, *J* = 7 Hz; 3H, OCH₂CH₃). — MS (40°C): *m/z* = 246 (8%; M⁺), 218 (0.1), 201 (7), 127 (42; M⁺ – 5), 99 (100), 98 (49), 77 (21; C₆H₅).

C₁₄H₁₈N₂O₂ (246.3) Ber. C 68.27 H 7.37 N 11.37 Gef. C 68.27 H 7.33 N 11.43

4,5,6,7-Tetrahydro-7-methyl-3-phenylisoxazolo[5,4-b]pyridin (13c): Ausb. 85%, Schmp. 89°C (Diisopropylether). — IR (KBr): 1620 cm⁻¹ (vs; Aromat). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.77–7.58/7.49–7.37 (m; 5H, arom. H), 3.19 („t“; 2H, 6-H₂), 2.65 („t“; 2H, 4-H₂), 3.02 (s; 3H, NCH₃), 2.05 (quint; 2H, 5-H₂). — MS (60°C): *m/z* = 214 (91%; M⁺), 185 (35), 143 (42), 111 (27), 105 (100; C₆H₅CO⁺), 103 (32), 83 (78), 77 (72).

C₁₃H₁₄N₂O (214.3) Ber. C 72.87 H 6.59 N 13.07 Gef. C 72.99 H 6.53 N 13.11

5,6,7,8-Tetrahydro-8-methyl-3-phenyl-4H-isoxazolo[5,4-b]azepin (13d): Ausb. 87%, Schmp. 85°C (Diisopropylether). — IR (KBr): 1620 cm⁻¹ (vs; Aromat). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.59–7.36 (m; 5H, arom. H), 3.14 („t“; 2H, 7-H₂), 3.08 (s; 3H, NCH₃), 2.46 („t“; 2H, 4-H₂), 1.86–1.55 (m; 4H, 5-H₂, 6-H₂). — MS (100°C): *m/z* = 228 (100%; M⁺), 199 (50), 131 (50), 105 (73; C₆H₅CO⁺), 103 (70; C₆H₅C⁺N), 97 (80), 77 (87).

C₁₄H₁₆N₂O (228.3) Ber. C 73.66 H 7.06 N 12.27 Gef. C 73.70 H 7.10 N 12.32

Umsetzungen von *in-situ* erzeugtem Diphenylnitrilimin (**6**) mit den Lactam-acetalen **1a–f**: Analog zu den Umsetzungen von **5** werden 1.15 g (5.0 mmol) Benzphenylhydrazid-chlorid⁷⁾ mit den Lactam-acetalen zur Reaktion gebracht.

5,6-Dihydro-6-methyl-1,3-diphenyl-4H-pyrrolo[2,3-*c*]pyrazol (14a**):** Ausb. 79%, Schmp. 74°C (Ethanol). — IR (KBr): 1600, 1565, 1530 cm⁻¹ (vs), Aromat. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.79–7.28 (m; 10H, aromat. H), 3.91 („t“; 2H, 5-H₂), 3.01 („t“; 2H, 4-H₂), 2.53 (s; 3H, NCH₃). — MS (90°C): *m/z* = 275 (100%; M⁺), 77 (57; C₆H₅⁺).

C₁₈H₁₇N₃ (275.4) Ber. C 78.52 H 6.22 N 15.26 Gef. C 78.45 H 6.10 N 15.18

4,5,6,7-Tetrahydro-7-methyl-1,3-diphenylpyrazolo[3,4-*b*]pyridin (14b**):** Ausb. 70%, Schmp. 79°C (Ethanol). — IR (KBr): 1600, 1568, 1505, 1485 cm⁻¹ (vs), Aromat. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.91–7.74/7.55–7.28 (m; 10H, aromat. H), 3.25–3.12 (m; 2H, 6-H₂), 2.79 (t; 2H, 4-H₂), 2.51 (s; 3H, NCH₃), 1.89–1.76 (m; 2H, 5-H₂). — MS (120°C): *m/z* = 289 (100%; M⁺), 288 (32), 77 (29; C₆H₅⁺).

C₁₉H₁₉N₃ (289.4) Ber. C 78.86 H 6.62 N 14.52 Gef. C 78.73 H 6.48 N 14.29

5,6,7,8-Tetrahydro-8-methyl-1,3-diphenyl-4H-pyrazolo[3,4-*b*]azepin (14c**):** Ausb. 75%, Schmp. 158°C (Ethanol). — IR (KBr): 1590, 1560 (s), 1500 cm⁻¹ (vs), Aromat. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.87–7.27 (m; 10H, aromat. H), 3.35–3.22 („t“; 2H, 7-H₂), 2.81–2.67 („t“; 2H, 4-H₂), 2.57 (s; 3H, NCH₃), 2.05–1.69 (m; 4H, 5-H₂, 6-H₂). — MS (120°C): *m/z* = 303 (100%; M⁺), 302 (20), 77 (69; C₆H₅⁺).

C₂₀H₂₁N₃ (303.4) Ber. C 79.17 H 6.98 N 13.85 Gef. C 79.00 H 6.98 N 13.65

CAS-Registry-Nummern

1a: 39650-82-3 / **1b:** 75256-21-2 / **1c:** 39650-81-2 / **1d:** 826-41-5 / **1e:** 37128-99-7 / **1f:** 33324-50-4 / **3:** 1516-60-5 / **4:** 623-73-4 / **7a:** 104739-36-8 / **7b:** 104739-38-0 / **7c:** 104739-40-4 / **7d:** 104739-37-9 / **7e:** 104739-39-1 / **7f:** 104739-41-5 / **8a:** 104739-42-6 / **8b:** 104739-43-7 / **10:** 104739-44-8 / **12a:** 104739-45-9 / **12b:** 104739-46-0 / **12c:** 104739-47-1 / **13a:** 104739-48-2 / **13b:** 104739-49-3 / **13c:** 104739-50-6 / **13d:** 104739-51-7 / **14a:** 104739-52-8 / **14b:** 104761-04-8 / **14c:** 104739-53-9 / Benzhydroximsäurechlorid: 698-16-8 / Benzphenylhydrazid-chlorid: 15424-14-3

¹⁾ H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. **641**, 1 (1961).

²⁾ H. Bredereck, F. Effenberger und H.-P. Beyerlin, Chem. Ber. **97**, 3076, 3081 (1964).

³⁾ E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 176, Verlag Chemie, Weinheim 1966.

⁴⁾ ^{4a)} Dissertation H. Dwuletzki, Univ. Düsseldorf 1985. — ^{4b)} Abschätzung der Grenzorbitalenergien durch Anwendung des CAMEO-Programms nach J. Schmidt Burnier und W. L. Jorgensen, J. Org. Chem. **48**, 3923 (1983). — ^{4c)} Grenzorbitalenergien der 1,3-Dipole nach I. Fleming, Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1979.

⁵⁾ R. Scheiner, in Selective Organic Transformations (B. S. Thyagarajan), Vol. 1, S. 327, Wiley, New York 1970.

⁶⁾ M. K. Meilahn, B. Cox und M. E. Munk, J. Org. Chem. **40**, 819 (1975). — ^{6a)} W. Lwowski, in 1,3-Dipolar Cycloaddition (A. Padwa), Vol. 1, S. 559, Wiley, New York 1984.

⁷⁾ R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich und H. Knupfer, Tetrahedron **17**, 3 (1962).

⁸⁾ G. Simchen, Adv. Org. Chem. **9/2**, 393 (1979).

⁹⁾ H. Möhrle und H. Dwuletzki, Chem. Ber. **119**, 3600 (1986), nachstehend.

¹⁰⁾ R. Huisgen, G. Szeimies und L. Möbius, Chem. Ber. **99**, 475 (1966).

¹¹⁾ P. Rajagopalan, B. G. Advani und C. N. Talaty, Org. Synth., Coll. Vol. V, 504 (1973).