

Zur Umsetzung von 8a-Methoxy-3,4-dihydro-2 H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-onen mit Diazoalkanen, 2. Mitt.**

Manfred Schubert-Zsilavec¹, Ferdinand Belaj² und Robert Ott^{1,*}

¹ Institut für Pharmazeutische Chemie, Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz, Österreich

² Institut für Anorganische Chemie, Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz, Österreich

Reaction of 8a-Methoxy-3,4-dihydro-2 H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-ones with Diazoalkanes, II

Summary. 8a-Methoxy-3,4-dihydro-2 H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-ones **2** undergo regio- and stereospecific 1,3-dipolar cycloaddition reactions with diazomethane or diazoethane to yield 3,4,6 a,9,9 a,9 b-hexahydro-pyrazolo[3,4-h][1,4]benzoxazin-6(2 H)-ones **3**, which slowly isomerize in solution to give the 3,4,8,9,9 a,9 b-hexahydro-pyrazolo[3,4-h][1,4]benzoxazin-6(2 H)-ones **5**. The carbon of the diazoalkane dipole is attached to carbon C-8 of the benzoxazinone. The structures of the obtained products were determined by ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy. An X-ray crystal structure analysis of **3 a** was carried out at room temperature: C₁₁H₁₅N₃O₃, *M_r* = 237.26, orthorhombic, Pc2₁n, *a* = 9.173 (5), *b* = 9.133 (4), *c* = 13.281 (6), *V* = 1112.6 (9) Å³, *Z* = 4, *d_x* = 1.416 g/cm⁻³, *μ* = 0.93 cm⁻¹, *R* = 4.33%, *R_w* = 3.95% (919 observations, 168 parameters).

Keywords. 1,3-Dipolar cycloaddition of 3,4-dihydro-2 H-benzoxazin-6(8aH)-ones with diazoalkanes; Hexahydro-pyrazolobenzoxazin-6(2 H)-ones; NMR-investigation; X-ray analysis.

Einleitung

2-Hydroxyethylamino-1,4-benzochinone vom Typ **1**, die in einem Chinon-Chinol-Gleichgewicht stehen [1], reagieren mit dem 1,3-Dipol Trimethylbenzonitriloxid (*TMBNO*) vorzugsweise zu Tetrahydro-3aH-1,2-oxazolo[4,5-h]-1,4-benzoxazin-4(6 H)-onen. Bei der Addition von *TMBNO* an die ausschließlich in der Chinolform vorliegenden Methylierungsprodukte vom Typ **2** wird – trotz Änderung der Elektronendichteverteilung im Bereich der dipolarophilen Doppelbindung – dieselbe Additionsrichtung wie bei den Chinonen des Typs **1** beobachtet: Das Kohlenstoffatom des Dipols Nitriloxid wird bevorzugt mit C-7 (bzw. C-5 bei der Chinonform) verknüpft. Dieser Befund wurde mit den sterischen Verhältnissen im Übergangszustand erklärt [2]. Hingegen wird der 1,3-Dipol Diazomethan bzw. -ethan umgekehrt an Chinolderivate des Typs **2** mit einer Methylgruppe am Kohlenstoffatom C-7 regioselektiv addiert: Die Bindung des Diazoalkankohlenstoffs erfolgt an das Kohlenstoffatom C-8 [3].

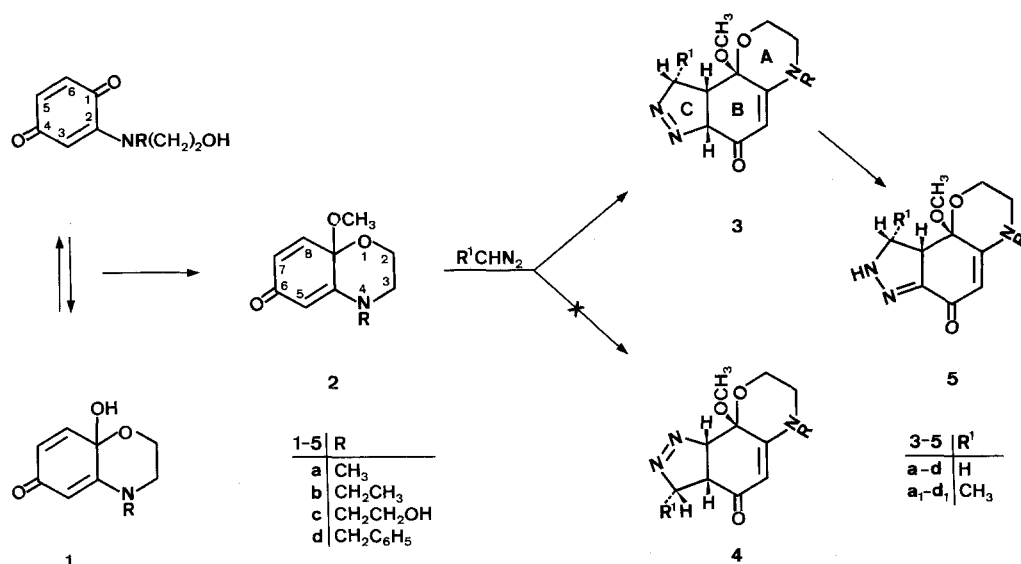
** Herrn Prof. Dr. W. Fleischhacker zum 60. Geburtstag gewidmet

Um einen eventuell möglichen Einfluß der Methylgruppe in Stellung 7 von **2** auf die Additionsrichtung zu überprüfen, wurde auch die Reaktion der Diazoalkane mit den Chinolen **2** (ohne Methylgruppe an C-7) untersucht. Konstitution und Konformation der erhaltenen Addukte wurden durch eingehende NMR-spektroskopische Untersuchungen (*J*-modulierte Spin-Echo- und ^1H - ^{13}C -Verschiebungskorrelations-NMR-Spektren, H,H-COSY-Spektren sowie NOE-Differenzmessungen) ermittelt und die Ergebnisse durch eine Kristallstrukturanalyse eines Adduktes abgesichert.

Ergebnisse

Synthesen

Die Chinole **2 a – d** wurden in Methanol mit etherischer Diazomethan bzw. -ethanlösung umgesetzt und der Reaktionsablauf mittels DC verfolgt. Nach ca. einer Stunde war in allen Fällen ein großer farbloser und ein kleiner gelber Fleck zu



erkennen und nicht mehr jener der Ausgangsverbindung. Die farblosen Verbindungen scheiden sich nach einiger Zeit kristallin ab, wobei in der Lösung die Menge der gelben zunimmt. Auch bei den NMR-spektroskopischen Untersuchungen der farblosen Reaktionsprodukte war in den Meßlösungen (sowohl in *DMSO-d*₆ als auch in *CDCl*₃) sehr bald jeweils die zweite Verbindung zu beobachten (in Abb. 1 sind bereits schwache Signale des Umwandlungsproduktes zu erkennen). In zwei Fällen, nämlich bei der Umsetzung von **2 a** und **2 d** mit Diazoethan wurden diese Verbindungen isoliert. Sie haben die gleiche Elementarzusammensetzung wie ihre Ausgangsverbindungen. Wie die spektroskopischen Untersuchungen ergaben, sind die farblosen Reaktionsprodukte die Hexahydro-pyrazolo[3,4-h][1,4]benzoxazin-6(2*H*)-one **3**, die gelben Umwandlungsprodukte die durch Protonenwanderung entstandenen Tautomeren **5**. Die Bildung der isomeren Addukte **4** durch umgekehrte Addition des 1,3-Dipols an die Ethenbindung oder von Cycloaddukten an die C=O-Doppelbindung wurde nicht beobachtet.

NMR-spektroskopische Untersuchungen

Die Zuordnung der beiden möglichen Strukturen **3** und **4** zu den bei den Umsetzungen erhaltenen farblosen Primäraddukten ergibt sich aus Kern-Overhauser-Experimenten, die an dem aus **2 a** und Diazomethan erhaltenen Produkt durchgeführt wurden. Sättigung des bei $\delta = 3.28$ ppm liegenden O-Methylsignals führt zu einer starken Intensitätssteigerung des Signals von 9a-H bei 2.93 ppm. Dagegen ist der Zuwachs bei 6a-H deutlich geringer. Weiters wurde bei diesem Experiment ein schwacher NOE-Effekt bei einem Proton in Stellung 9 beobachtet. NOE-Experimente, ausgehend von 9a-H, ergeben Effekte bei 6a-H und der O-Methylgruppe. Diese Befunde beweisen einerseits die *cis*-Verknüpfung der Ringe B und C und andererseits die Struktur **3**.

Aus der kombinierten Auswertung der ^{13}C -NMR-, H,H-COSY- (Abb. 1) und C,H-COSY-Spektren konnten die Protonen- und Kohlenstoffresonanzen der Addukte **3 a – d** und **3 a₁ – d₁** zugeordnet werden. Aus dem Auftreten einer Kopplung

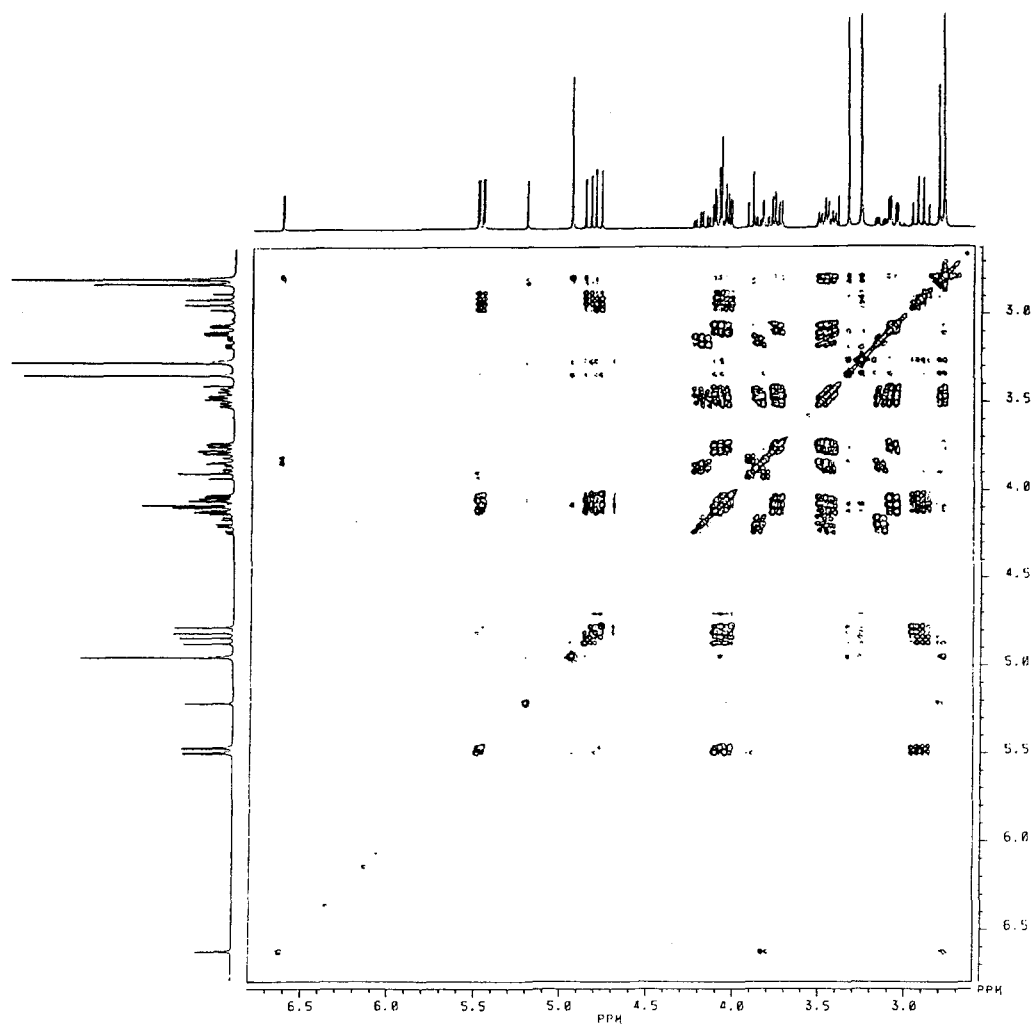


Abb. 1. H,H-COSY-Spektrum von **3 a**

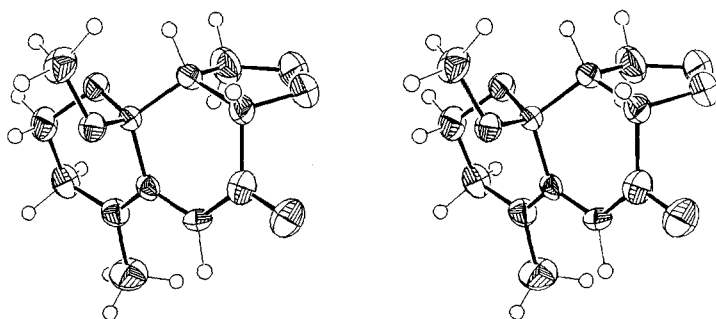


Abb. 2. Stereographische Projektion eines Moleküls von **3a**. Die Wasserstoffatome wurden mit willkürlichen Radien, die übrigen Atome mit den beobachteten Temperaturellipsoiden (50% Wahrscheinlichkeit) gezeichnet

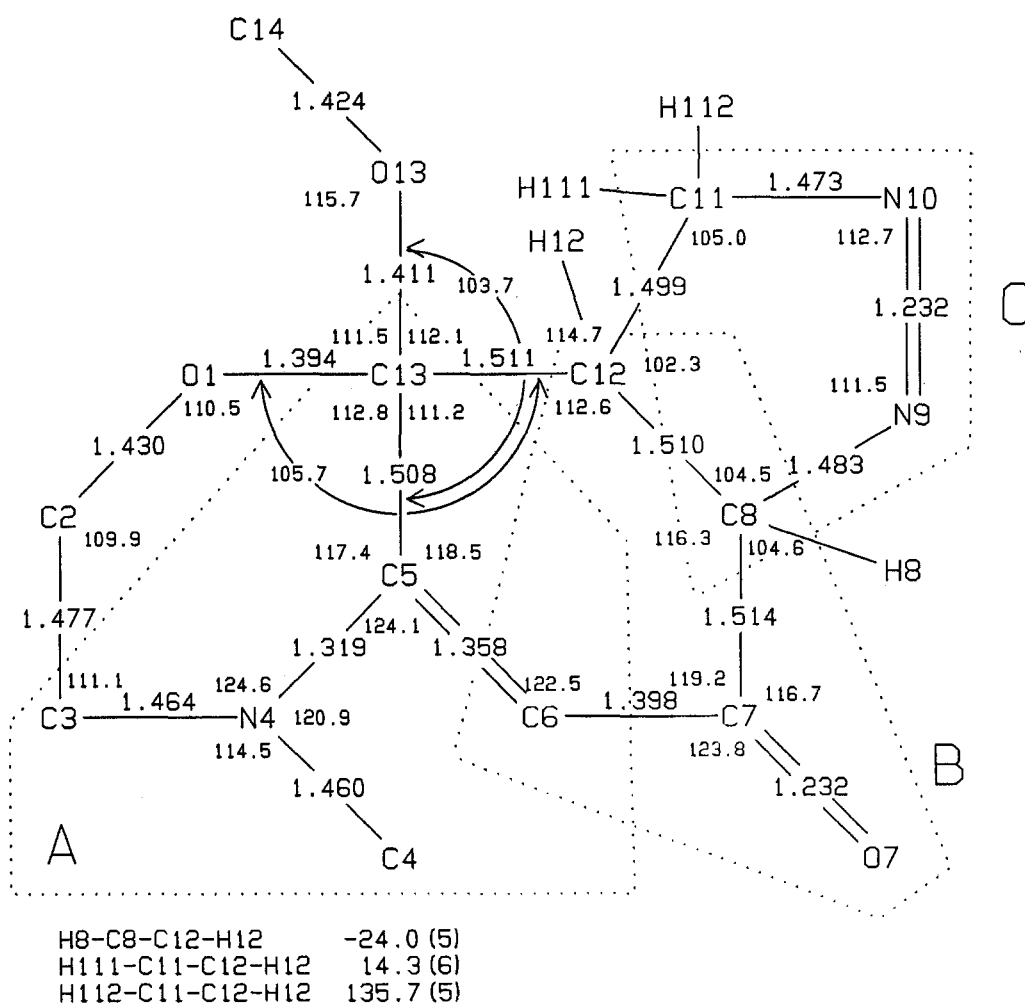


Abb. 3. Schematische Darstellung der Bindungsabstände und -winkel sowie einiger Torsionswinkel in **3a**. Die bezeichneten Fragmente A, B und C sind innerhalb der Fehlergrenzen planar. Die Standardabweichungen betragen 0.004–0.008 Å bzw. 0.3–0.4°

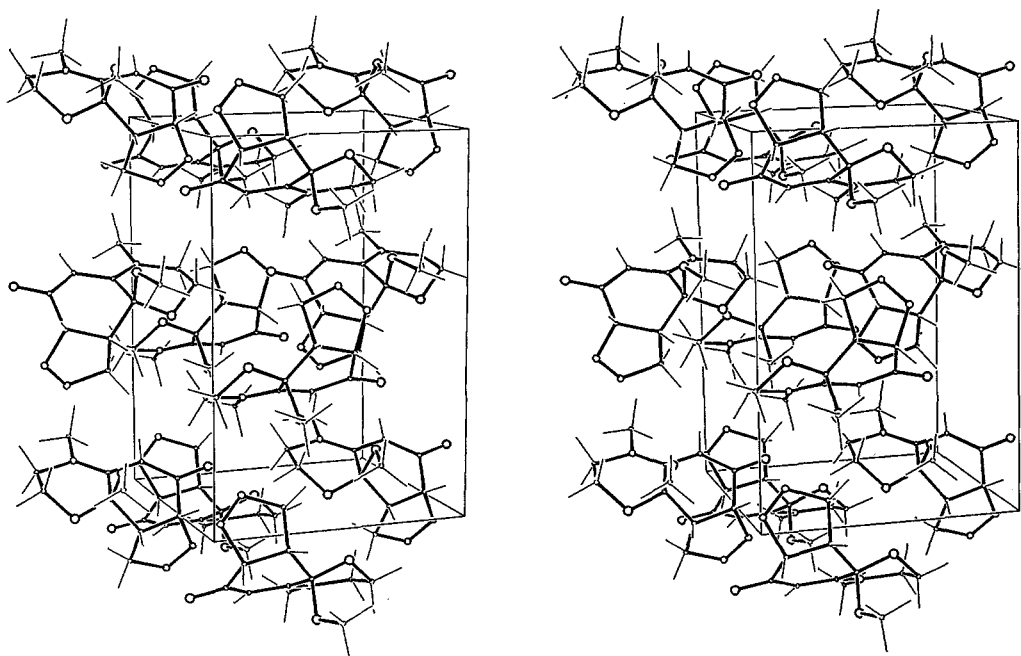


Abb. 4. Stereopackungsbild der Kristallstruktur von **3 a**. Die Atome wurden mit willkürlichen Radien gezeichnet, die kristallographischen Achsen haben die Orientierung: *a* nach rechts, *b* nach hinten, *c* nach oben

der Protonen 6 a und 9 bei den Diazoethan-Addukten **3 a₁ – d₁** ergibt sich deren cisoide Stellung.

Kristallstrukturanalyse von 3 a

Die Kristallstrukturanalyse von **3 a** bestätigte die aus den Kern-Overhauser-Experimenten abgeleitete Konformation als *cis*-Additionsprodukt. Abbildung 2 zeigt eine stereoskopische ORTEP-Zeichnung des Moleküls, Abb. 3 eine schematische Darstellung der Bindungsabstände und -winkel insofern sie nicht während der Verfeinerung konstant gehalten wurden, sowie einiger Torsionswinkel. Aus Abb. 3 ist auch die von der chemischen Nomenklatur verschiedene Benennung der Atome ersichtlich. Abbildung 4 zeigt ein Stereo-Packungsbild von **3 a**: Im Kristall sind die Moleküle senkrecht zur *c*-Achse geschichtet.

Im Tricyclus sind die 3 Fragmente A, B und C (s. Abb. 3) innerhalb der Fehlergrenzen planar. Die Winkel zwischen den Normalen auf die „least-squares“-Ebenen der planaren Fragmente betragen: A-B 19.6 (2)°, B-C 71.6 (3)°, A-C 89.4 (3)°. Der 1,4-Oxazinring liegt in einer Halbsessel-, die beiden anderen Ringe in Briefumschlags-Konformationen vor. Das Stickstoffatom des 1,4-Oxazinringes N4 ist nicht pyramidalisiert, der N4-C5-Abstand wesentlich kürzer als für eine Einfachbindung zu erwarten ist: N4 wird offenbar in das Konjugationssystem C5 = C6-C7 = O7 miteinbezogen.

Diskussion

Die 1,3-dipolare Cycloaddition der Diazoalkane an die Chinole **2** erfolgt regioselektiv: Es entstehen die Addukte der Struktur **3**, wie schon in [3] bei den Chinolen **2** mit einer Methylgruppe in Stellung 7 festgestellt (in diesem Fall mit einer Methylgruppe in Stellung 6 a der Formel **3**). In [3] wurde auch schon auf die Übereinstimmung mit früheren Untersuchungsergebnissen über Addition von Diazoalkanen an konjugierte Alkene mit elektronenanziehenden Substituenten und auf die theoretischen Erklärungen in der Literatur über den Ablauf dieser Reaktionen hingewiesen. Unterschiedlich ist jedoch das Verhalten der Reaktionsprodukte der Struktur **3** einerseits mit H, andererseits mit CH₃ in Stellung 6 a: Während letztere stabil sind, tritt bei ersteren eine Tautomerisierung ein. Die Umwandlung der Primäraddukte, der Δ^1 -Pyrazoline **3**, in die Δ^2 -Pyrazoline **5**, wobei es zur Bildung eines konjugierten Systems mit der Carbonylgruppe kommt, ist in Übereinstimmung mit den bisherigen Beobachtungen in der Literatur [4 a], insbesondere bei den Reaktionsprodukten von Diazoverbindungen mit α,β -ungesättigten Ketonen [4 b]. Daß die Bildung des konjugierten Systems die Tautomerisierung **3** \rightarrow **5** begünstigt, wird durch das Verhalten der Addukte **3** mit Methylgruppe in Stellung 6 a bestätigt; denn auch diese könnten im Prinzip ebenfalls durch Wanderung eines Proton (z.B. H-9) in ein Tautomer mit Δ^2 -Pyrazolinstruktur übergehen.

Andererseits sind Pyrazoline leicht zu Pyrazolen oxidierbar [4 c]. Insbesondere bei der Reaktion der Diazoalkane mit Chinonen sind die Primäraddukte nur schwer isolierbar, sie werden sehr rasch zu den Pyrazolderivaten, in diesem Fall Indazolchinone, oxidiert [5] (sei es durch Luftsauerstoff oder durch überschüssiges Chinon; hier liegt jeweils ein Hydrochinon/Chinon-Gleichgewicht vor). Bei Versuchen, die das Pyrazolinringsystem enthaltenden Chinoladdukte **3** zu oxidieren, wurden selbst mit Oxidationsmitteln wie Benzochinon, Chloranil oder FeCl₃ keine Oxidationsprodukte beobachtet. Anders verhalten sich jedoch die bei der Umsetzung der im Chinon-Chinolgleichgewicht vorliegenden Chinone **1** mit Diazomethan bzw. -ethan erhaltenen Addukte, worüber in einer folgenden Mitteilung berichtet werden soll.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktsbestimmungsgerät nach Tottoli (Büchi). Elementaranalysen: Mikroanalyt. Lab., Inst. f. Phys. Chemie, Univ. Wien. Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Plastikfolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Schicht 0.2 mm (Merck); Laufmittel: Benzol/Chloroform/Methanol: 5/5/2. Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 60 (Art.Nr. 7734) Merck, Korngröße 0.063–0.200 mm (70–230 mesh ASTM), Glassäulen 500 \times 30. Elektronenspektren (UV/VIS): Shimadzu-UV 160 A UV/VIS Recording Spectrophotometer 402, Absorptionsmaxima in nm (s = Schulter). IR-Spektren: Perkin-Elmer-IR-Gitterspectrophotometer 225, KBr-Preßlinge, Banden in cm⁻¹. NMR-Spektren: Bruker AC 300 (¹H: 300.13 MHz, ¹³C: 75.47 MHz), Bruker AM 500 (¹H: 500.14 MHz, ¹³C: 125.75 MHz) und Bruker AC 360 (¹H: 360.13 MHz, ¹³C: 90.55 MHz), 5-mm-Meßzellen, 21°C Probenkopftemperatur; Lösungsmittel: DMSO-*d*₆ bzw. CDCl₃, innerer Standard TMS, δ -Werte (ppm). NOE-Messungen [6]: Entfernung gelösten Sauerstoffs durch Begasen der Lösung mit Ar (ca. 10 min).

4-Alkyl/aralkyl-8a-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-one **2 a–d**

Synthese durch Methylierung der Chinone **1 a–d** (Herstellung nach [7]) mit Jodmethan/Ag₂O analog **2 a** (Lit. [8]). SC: (Toluol/Aceton bei **2 b** und **c** 2 : 1, bei **d** 4 : 1). Der gelbe, ölige Rückstand wird bei **2 b** und **d** nach einigen h Stehen bei 5°C kristallin.

8a-Methoxy-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-on (2a)

Siehe Lit. [8].

4-Ethyl-8a-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-on (2b)

Gelber, kristalliner Rückstand, Schmp. 95–97.5°C, Ausbeute: 84%. UV/VIS (MeOH): 363, 222. IR (KBr): 1660 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR (CDCl₃): 1.10 t (³J=8 Hz, CH₃), 3.16 s (OCH₃), 3.10–4.20 m (3 CH₂), 5.12 d (⁴J=2 Hz, 5-H), 5.92 dd (⁴J=2 Hz, ³J=10 Hz, 7-H), 6.48 d (³J=10 Hz, 8-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 60.18 (C-2), 45.05 (C-3 oder NCH₂CH₃), 156.00 (C-4a), 95.04 (C-5), 183.25 (C-6), 129.26 (C-7), 136.04 (C-8), 90.66 (C-8a), 44.62 (NCH₂CH₃ od. C-3), 10.25 (NCH₂CH₃), 49.57 (OCH₃). C₁₁H₁₅NO₃ (209.2): ber. C 63.14, H 7.24, N 6.70; gef. C 64.85, H 7.73, N 6.20.

4-(2-Hydroxyethyl)-8a-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-on (2c)

Gelber, harziger Rückstand, Ausbeute: 84%. UV/VIS (MeOH): 363, 221. IR (KBr): 1660 cm⁻¹ (CO), 3380 cm⁻¹ (OH). ¹H-NMR (CDCl₃): 3.15 s (OCH₃), 3.30–4.20 m (4 CH₂), 4.83 t (OH), 5.13 d (⁴J=2 Hz, 5-H), 5.93 dd (⁴J=2 Hz, ³J=9.6 Hz, 7-H), 6.43 d (³J=9.6 Hz, 8-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 60.47 (C-2), 53.06 (C-3), 157.81 (C-4a), 94.88 (C-5), 184.01 (C-6), 129.10 (C-7), 136.74 (C-8), 91.06 (C-8a), 46.63 (NCH₂CH₂OH), 57.92 (NCH₂CH₂OH), 50.00 (OCH₃). C₁₁H₁₅NO₄ (225.2): ber. C 58.64, H 6.73, N 6.22; gef. C 58.22, H 6.90, N 5.87.

4-Benzyl-8a-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6(8aH)-on (2d)

Gelber, kristalliner Rückstand, Schmp. 78–80°C, Ausbeute: 91%, UV/VIS (MeOH): 359, 226. IR (KBr): 1666 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR (CDCl₃): 3.20 s (OCH₃), 3.20–4.30 m (2 CH₂), 4.45 dd

Tabelle 1. Analytische Daten der 3,4,6a,9,9a,9b-Hexahydro-pyrazolo[3,4-h]-[1,4]benzoxazin-6(2H)-one 3

Ausb. % R _f	Schmp. °C Solv.	Summenformel Molmasse	Ana- lysen	C	H	N	IR (KBr) cm ⁻¹	UV/VIS (MeOH) nm
a: 90 0.31	198 MeOH	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ 237.3	Ber. Gef.	55.69 55.60	6.37 6.39	17.71 17.73	1615	307.5 336.5 s
b: 83 0.35	137.5 Aceton	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₃ 251.3	Ber. Gef.	57.33 57.30	6.84 6.87	16.73 16.54	1618	308.5 337.5 s
c: 92 0.24	151.5 H ₂ O	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ 267.3	Ber. Gef.	53.93 53.87	6.41 6.37	15.72 15.70	1619 3400	308.5 321.5 s
d: 84 0.40	168 H ₂ O	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ 313.4	Ber. Gef.	65.14 65.40	6.11 6.14	13.41 13.40	1616	308.5 338.5 s
a ₁ : 70 0.44	156 MeOH	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₃ 251.3	Ber. Gef.	57.36 57.47	6.82 6.73	16.73 16.89	1629	310.5 331.0 s
b ₁ : 84 0.47	139–144 MeOH	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₃ 265.3	Ber. Ber.	58.84 58.74	7.23 7.23	15.84 15.84	1614	311.5 322.0 s
c ₁ : 90 0.31	174–176 EtOH	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₄ 281.3	Ber. Gef.	55.48 55.74	6.82 6.82	14.95 14.95	1605 3360	312.0 339.0 s
d ₁ : 81 0.50	144.5 H ₂ O	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ 327.4	Ber. Gef.	66.04 66.12	6.46 6.51	12.84 12.67	1620	311.5 321.5 s

Tabelle 2. ¹H-NMR-Daten (δ-Werte, Kopplungskonstanten *J* in Hz) der 3,4,6a,9,9a,9b-Hexahydro-pyrazolo [3,4-*h*][1,4]benzoxazin-6(2*H*)-one **3** (DMSO-*d*₆)

	3 a	3 b	3 c	3 d
2-Heq	3.78 m	3.84 m	3.90 m	3.87 m
2-Hax	4.08 m	3.89 m	4.03 m	3.99 m
3-Heq	3.09 m	3.20 m ^b	3.27 m ^b	3.27 m
3-Hax	3.47 m	3.43 m	3.51 m ^b	3.54 m
5-H	4.96 s	4.85 s	4.89 s	4.82 s
6a-H	5.49 dd	5.39 dd	5.41 dd	5.39 dd
9-Hax	4.83 dd	4.82 dd	4.83 dd	4.84 dd
9-Heq	4.11 m	4.02 m	4.12 m	4.10 m
9a-H	2.93 m	3.05 m	3.10 m	3.08 m
NCH ₂₍₃₎	2.78 s	3.17 q ^b	3.27 m ^b	4.40 s
NCH ₂ CH ₂₍₃₎	–	1.02 t	3.87 m ^b	–
NCH ₂ C ₆ H ₅	–	–	–	7.27 m
OCH ₃	3.28 s	3.21 s	3.23 s	3.28 s
² <i>J</i> _{2eq, 2ax}	13.26	12.55	^a	11.83
² <i>J</i> _{3eq, 3ax}	12.55	^a	^a	11.71
³ <i>J</i> _{2ax, 3ax}	12.28	12.24	^a	11.80
³ <i>J</i> _{2ax, 3eq}	4.05	^a	^a	3.90
³ <i>J</i> _{2eq, 3eq}	1.20	^a	^a	1.01
³ <i>J</i> _{2eq, 3ax}	5.33	5.53	^a	5.26
³ <i>J</i> _{6a, 9a}	8.95	8.93	9.28	9.00
⁴ <i>J</i> _{6a, 9eq}	2.74	2.73	2.81	2.90
² <i>J</i> _{9ax, 9eq}	18.07	18.07	18.31	19.06
³ <i>J</i> _{9ax, 9a}	9.97	10.05	9.61	9.56
³ <i>J</i> _{9eq, 9a}	9.80	9.48	9.52	9.55

	3 a₁	3 b₁	3 c₁	3 d₁
2-Heq	3.83 m	3.84 m	3.81 m	3.85 m
2-Hax	3.95 m	3.93 m	3.95 m	4.18 m
3-Heq	3.18 m	3.17 m ^b	3.25 m ^b	3.16 m
3-Hax	3.46 m	3.42 m	3.53 m ^b	3.52 m
5-H	4.78 s	4.83 s	4.89 s	5.17 s
6a-H	5.46 dd	5.45 dd	5.47 dd	5.63 dd
9-Hax	4.27 m	4.21 m	4.29 m	4.37 m
C ⁹ -CH ₃	1.50 d	1.50 d	1.52 d	1.65 d
9a-H	2.53 t	2.53 t	2.55 t	2.48 t
NCH ₂₍₃₎	2.78 s	3.22 q ^b	3.25 m ^b	4.35 dd
NCH ₂ CH ₂₍₃₎	–	1.02 t	3.53 m ^b	–
NCH ₂ C ₆ H ₅	–	–	–	7.14/7.33
C ^{9b} -OCH ₃	3.20 s	3.21 s	3.21 s	3.33 s
OH	–	–	4.88 t	–
² <i>J</i> _{2eq, 2ax}	11.82	11.88	11.68	11.81
² <i>J</i> _{3eq, 3ax}	12.31	12.69	^a	12.55
³ <i>J</i> _{2ax, 3ax}	11.04	11.66	^a	11.34
³ <i>J</i> _{2ax, 3eq}	3.91	3.84	3.70	4.09
³ <i>J</i> _{2eq, 3eq}	0.96	1.02	1.18	1.14
³ <i>J</i> _{2eq, 3ax}	5.30	5.40	^a	5.37
³ <i>J</i> _{6a, 9a}	8.71	8.69	8.75	8.81
⁴ <i>J</i> _{6a, 9eq}	2.49	2.48	2.53	2.21
³ <i>J</i> _{CH3, 9eq}	7.03	7.04	7.04	7.02
³ <i>J</i> _{9eq, 9a}	8.91	8.90	8.89	8.88

^a nicht genügend aufgelöst

^b überlagert

Tabelle 3. ^{13}C -NMR-Daten (δ -Werte) der 3,4,6 a,9,9 a,9 b-Hexahydro-pyrazolo[3,4-h][1,4]benzoxazin-6(2 H)-one **3** (DMSO- d_6)

C-Atom	3 a	3 b	3 c	3 d
2	56.46	56.47	61.43	56.58
3	47.08	45.32 ^a	53.27	46.24
4 a	157.65	156.34	157.60	157.25
5	95.65	95.71 ^b	96.18 ^c	96.13 ^d
6	182.16	182.08	182.62	182.34
6 a	93.32	93.31 ^b	93.62 ^c	93.36 ^d
9	78.21	78.12	78.28	78.24
9 a	34.24	34.29	34.26	34.21
9 b	95.37	94.70 ^b	95.27 ^c	95.96
NCH ₂₍₃₎	38.94	44.50 ^a	46.80	53.90
NCH ₂ CH ₂₍₃₎	–	9.72	56.70	–
NCH ₂ C ₆ H ₅ a	–	–	–	135.34
b	–	–	–	128.63
c	–	–	–	126.51
d	–	–	–	127.27
C-9-CH ₃	–	–	–	–
C-9 b-OCH ₃	48.13	48.11	48.20	48.25

C-Atom	3 a₁	3 b₁	3 c₁	3 d₁
2	56.53	56.53	h	56.82
3	47.04	45.33 ^e	53.31	46.05
4 a	157.82	156.62	157.91	157.63
5	95.54	94.78 ^f	95.11 ^g	97.45
6	182.20	182.62	182.76	183.63
6 a	94.76	94.52 ^f	95.11 ^g	94.77
9	85.29	85.31	85.46	86.12
9 a	42.02	42.06	42.05	42.83
9 b	95.16	95.61	96.11 ^g	96.41
NCH ₂₍₃₎	38.44	44.51 ^e	46.86	54.59
NCH ₂ CH ₂₍₃₎	–	9.71	56.75	–
NCH ₂ C ₆ H ₅ a	–	–	–	133.95
b	–	–	–	129.05
c	–	–	–	126.70
d	–	–	–	127.99
C-9-CH ₃	18.67	18.65	16.79	19.17
C-9 b-OCH ₃	48.08	48.04	48.21	49.12

^{a–g} Zuordnung nicht gesichert^h nicht dedektierbar

(NCH₂C₆H₅), 5.17 d (⁴J=2 Hz, H-5), 5.95 dd (⁴J=2 Hz, ³J=12 Hz, 7-H), 6.58 d (³J=12 Hz, 8-H), 7.31 m (C₆H₅). C₁₆H₁₇NO₃ (271.3): ber. C 70.84, H 6.31, N 5.16; gef. C 70.41, H 6.37, N 5.06.

4-Alkyl/aralkyl-9-b-methoxy-3,4,6 a,9,9 a,b-hexahydro-pyrazolo[3,4-h][1,4]benzoxazin-6(2H)-one 3 a–d und deren 9-Methyl-derivate 3 a₁–d₁

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer Lösung von 15 mmol Dihydrobenzoxazinon **2** in 50 ml MeOH werden bei –5°C 30 ml etherische Diazomethan- bzw. -ethanolösung (hergestellt nach [9]: 100 ml Ether 10.0 g N-Nitroso-N-methylharnstoff bzw. 12.0 g N-Nitroso-N-ethylharnstoff) zugesetzt. Nach 12 h Stehen bei –8°C wird das Kristallinat abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert. Analytische und NMR-Daten siehe Tabellen 1–3.

4-Alkyl/aralkyl-9-b-methoxy-9-methyl-3,4,8,9,9 a,b-hexahydro-pyrazolo[3,4-h][1,4]benzoxazin-6-(2H)-one 5 a₁ und 5 d₁

Der nach dem Absaugen von **3 a₁** bzw. **3 d₁** und Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird an Kieselgel (Aceton/Toluol bei **a₁** 2:1, bei **d₁** 1:1) chromatographiert. Die schwach gelblich gefärbte Zone enthält **5 a₁** bzw. **5 d₁**.

Tabelle 4. NMR-Daten (δ -Werte, Kopplungskonstanten J in Hz) der 3,4,8,9,9 a,b-Hexahydro-pyrazolo[3,4-h][1,4]benzoxazin-6(2H)-one **5 a₁** und **5 d₁** (DMSO-*d*₆)

¹ H-NMR-Daten			¹³ C-NMR-Daten		
H-Atom	5 a₁	5 d₁	C-Atom	5 a₁	5 d₁
2-H _{ax}		4.13 m	2	62.14 ^b	62.84
2-H _{eq}	3.83 m	4.01 m	3	47.54	46.50
3-H _{ax}		3.92 m	4 a	159.91	159.69
3-H _{eq}	3.25 m	3.09 m	5	100.35	102.13
5-H	5.16 s	5.55 s	6	177.12	178.50
9-H	3.98 m	4.17 dd	6 a	146.41	147.89
9 a-H	3.14 d	3.22 d	9	61.78 ^b	63.43
CH ₃	1.35 d	1.47 d	9 a	54.36	54.73
OCH ₃	3.23 s	3.30 s	9 b	95.42	96.24
NCH ₂₍₃₎	2.95 s	4.48 dd	CH ₃	18.27	18.34
Aryl	–	7.18/7.33	OCH ₃	48.58	49.24
NH	7.45 d	–	NCH ₂₍₃₎	37.15	55.35
$J_{2ax, 2eq}$	^a	10.25	Aryl C ¹	–	134.69
$J_{3ax, 3eq}$	^a	12.01	C ²	–	126.90
$J_{2ax, 3ax}$	^a	10.31	C ³	–	128.98
$J_{2ax, 3eq}$	4.68	5.20	C ⁴	–	127.94
$J_{2eq, 3eq}$	0.93	1.55			
$J_{2eq, 3ax}$	^a	4.95			
$J_{CH_3, 9eq}$	6.18	6.18			
$J_{9a, 9eq}$	15.31	15.10			

^a nicht genügend aufgelöst

^b Zuordnung nicht gesichert

Tabelle 5. Relative Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope bzw. äquivalente isotrope Temperaturfaktorkoeffizienten ($\times 10^3$, U -Werte in \AA^2) von **3 a**. Der isotrope Temperaturfaktor hat die Form $T = \exp(-8\pi^2 U_{iso} \sin^2 \Theta / \lambda^2)$; die Werte für U_{iso} wurden für die Nicht-Wasserstoffatome als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors berechnet. Die Standardabweichungen sind nur für die verfeinerten Parameter angegeben

Atom	x/a	y/b	z/c	U_{iso}
O1	- 606(2)	7 084(0)	4 617(2)	361(15)
C2	458(4)	6 656(6)	3 887(3)	449(25)
H21	294	7 276	3 203	584(86)
H22	1 536	6 871	4 179	584(86)
C3	313(4)	5 078(6)	3 665(3)	441(26)
H31	767	4 457	4 282	540(89)
H32	904	4 830	2 983	540(89)
N4	- 1 218(4)	4 667(5)	3 532(3)	389(20)
C4	- 1 442(6)	3 206(6)	3 113(5)	655(35)
H41	- 432	2 624	3 231	1 385(157)
H42	- 1 678	3 250	2 317	1 385(157)
H43	- 2 315	2 646	3 499	1 385(157)
C5	- 2 336(4)	5 504(5)	3 776(3)	297(20)
C6	- 3 752(4)	5 126(5)	3 626(3)	339(21)
H6	- 3 992	4 151	3 197	553(133)
C7	- 4 911(4)	5 954(6)	4 005(3)	389(23)
O7	- 6 200(3)	5 722(5)	3 799(2)	583(20)
C8	- 4 610(4)	7 111(6)	4 795(3)	373(23)
H8	- 5 016	8 135	4 498	980(188)
N9	- 5 282(4)	6 529(6)	5 728(3)	613(27)
N10	- 4 350(5)	6 125(6)	6 336(3)	698(31)
C11	- 2 854(5)	6 412(7)	5 984(3)	576(30)
H111	- 2 236	6 980	6 555	981(141)
H112	- 2 312	5 399	5 794	981(141)
C12	- 3 030(4)	7 354(5)	5 067(3)	347(21)
H12	- 2 755	8 483	5 216	898(173)
C13	- 2 005(3)	6 992(5)	4 212(3)	276(19)
O13	- 2 181(3)	7 950(4)	3 388(2)	340(15)
C14	- 1 781(5)	9 435(5)	3 564(4)	476(28)
H141	- 1 752	9 920	2 822	713(91)
H142	- 701	9 453	3 887	713(91)
H143	- 2 517	10 049	4 038	713(91)

9 b-Methoxy-4,9-dimethyl-3,4,8,9,9 a,9 b-hexahydro-pyrazolo[3,4-h][1,4]benzoxazin-6(2 H)-on (5 a₁)

Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 195°C (Aceton), R_f : 0.34, Ausbeute: 7%. UV/VIS (MeOH): 238, 311 s, 353. IR (KBr): 1 608 cm^{-1} (CO), 3 290 cm^{-1} (NH). NMR-Daten s. Tab. 4. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (251.3): ber. C 57.36, H 6.82, N 16.73; gef. C 57.36, H 6.80, N 16.72.

4-Benzyl-9 b-methoxy-9-methyl-3,4,8,9,9 a,9 b-hexahydro-pyrazolo[3,4-h][1,4]benzoxazin-6(2 H)-on (5 d₁)

Schwach gelbliche Kristalle, Schmp. 178°C (Aceton), R_f : 0.40, Ausbeute: 13%. UV/VIS (MeOH): 231, 315 s, 356. IR (KBr): 1 612 cm^{-1} (CO), 3 230 cm^{-1} (NH), NMR-Daten s. Tab. 4. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (327.38): ber. C 66.04, H 6.46, N 12.84; gef. C 65.96, H 6.49, N 12.69.

Kristallstrukturanalyse von 3 a

Von einem farblosen Kristall ($0.3 \times 0.3 \times 0.4$ mm) wurde die Kristallstruktur bei Raumtemperatur wie folgt bestimmt: Modifiziertes STOE 4-Kreis Diffraktometer mit MoK_α -Strahlung (Graphit-Monochromator, $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$); Bestimmung der Zellkonstanten durch „least-squares“-Anpassung an die Diffraktometerwinkel von 40 sorgfältig zentrierten Reflexen; Datensammlung eines Quadranten bis $2\Theta < 50^\circ$ ($\sin \Theta/\lambda < 0.595 \text{ \AA}^{-1}$, ω -Scan, Scanbreite 1.2°); Datenreduktion (LP-Korrektur) der 4695 gemessenen Reflexe; Mittelung der äquivalenten Reflexe ergab 1084 symmetrieunabhängige Reflexe, davon 919 signifikant [Signifikanzkriterium $F_0 > 4\sigma(F_0)$]; Strukturlösung mit Direkten Methoden [10 a] lieferte alle Nicht-Wasserstoffatombesetzungen, deren Verfeinerung [10 b] und anschließende Berechnung einer Differenz-Fourier-Synthese die Positionen der Wasserstoffatome ergab; empirische Absorptionskorrektur mit DIFABS [10 c]; empirische isotrope Extinktionskorrektur $F' = F(1 - 8.6 \cdot 10^{-8} F^2 \sin \Theta)$ [10 b]; Gewichtssystem $w = 1/\sigma^2(F)$. Die Nicht-Wasserstoffatome wurden mit anisotropen Vibrationstensoranteilen, die Wasserstoffatome an berechneten Positionen (C-H-Abstand 1.08 \AA ; für die als starr angenommenen Methylgruppen wurden Torsionswinkel verfeinert) mit gemeinsamen isotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Nach dem letzten Verfeinerungszyklus zeigte eine berechnete Differenz-Fourier-Synthese keine Maxima über 0.15 e\AA^{-3} , die R-Faktoren betragen bei 919 Beobachtungen und 168 Parametern $R = 4.33\%$ und $R_w = 3.95\%$. Die Atomkoordinaten und äquivalenten isotropen Temperaturfaktoren sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Für die diversen Berechnungen wurden die Computerprogramme in Lit. [10] verwendet.

Dank

M. S.-Z. dankt Herrn A. Presser und Frau S. Steurer für ihre Mitarbeit im Rahmen des Praktikums „Übungen aus Pharmazeutischer Chemie I“. Ebenso Herrn Univ.-Prof. Dr. E. Haslinger (Universität Bayreuth) für die Zurverfügungstellung der Kernresonanzspektrometer Bruker AC-300 und AM-500. F. B. dankt Herrn Ass.-Prof. Doz. Dr. Ch. Kratky, Institut für Physikalische Chemie der Universität Graz, für die Überlassung des Diffraktometers.

Literatur

- [1] a) Jancke H., Radeaglia R., Tresselt D., Berg H. (1977) Z. Chem. 17: 105; b) Schubert-Zsilavecz M., Ott R., Belaj F. (1989) Sci. Pharm. 57: 219; s. a. Lit. [8]
- [2] Schubert-Zsilavecz M., Gusterhuber D., Belaj F. (1990) Monatsh. Chem. 121: 555
- [3] Schubert-Zsilavecz M. (1991) Monatsh. Chem. 122: 51
- [4] Jacobs Th. L. (1957) Pyrazols and related compounds. In: Elderfield R. C. (ed.) Heterocyclic compounds, Vol. 5, Wiley, New York, a) S. 60 f., 72 f.; b) S. 74 f.; c) S. 108
- [5] Pinter E., Ott R. (1981) Monatsh. Chem. 112: 605, dort weitere Literatur.
- [6] Noggle J. H., Schirmer R. E. (1971) The Nuclear Overhauser Effect, Academic Press, New York; Neuhaus S. D., Williamson M. P. (1989) The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- [7] König K.-H. (1959) Chem. Ber. 92: 257
- [8] McMurtrey K. D., Daves G. D., Jr. (1970) J. Org. Chem. 35: 4252
- [9] Arndt F. (1943) Diazomethan. In: Blatt A. H. (ed.) Org. Synth. Coll. Vol. II, Wiley, New York, p. 165, Note 3
- [10] a) Sheldrick G. M. (1986) SHELXS-86, a computer program for crystal structure solution. Univ. of Göttingen, BRD; b) Sheldrick G. M. (1976) SHELX-76, a computer program for crystal structure determination, Univ. of Cambridge, England; c) DIFABS: Walker N., Stuart D. (1983) Acta Crystallogr. A 39: 158; d) PLATON: Spek A. L. (1982) in: Sayre D. (ed.), Computational Crystallography. Clarendon Press, Oxford, p. 528; e) Johnson C. K. (1965) ORTEP. Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA

Eingegangen 16. Oktober 1991. Angenommen 11. November 1991