Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1361 – 1373

1*H*-1,2-Diazepine als Edukte zur Synthese von 5-Aza-1,3-nonamdienen, eine neue Klasse von bicyclischen β-Lactamen

Rudolf Allmann[a], *Tony Debaerdemaeker*[a], *Georges Kiehl*[b], *Jean-Pierre Luttringer*[b], *Théophile Tschamber*[b], *Gérard Wolff*[b], und *Jacques Streith**[b]

Fachbereich Geowissenschaften, Universität D-3550 Marburg[a]

Ecole Nationale Supérieure de Chimie, Université de Haute-Alsace[b], F-68093 Mulhouse Cedex

Eingegangen am 18. Februar 1983

Die 5-Aza-1,3-nonamdienderivate **8**, **9** und **11** – **16** werden durch nichtkonzertierte [2 + 2]-Cycloaddition von 1*H*-1,2-Diazepinen an Ketene hergestellt. Sie bilden eine neue Klasse von bicyclischen β-Lactamen die strukturell den Cephalosporinantibiotika etwas ähneln. Diese Addukte besitzen jedoch keine saure Gruppe in α-Stellung zum Brückenkopfstickstoffatom; auch war keine bakteriostatische Wirkung zu erwarten. Ausgehend von monosubstituierten Ketenen und 1,2-Diazepinen werden stereospezifisch die *trans*-β-Lactame erhalten. Die Azetidinodiazepine **21** und **22** werden in zwei Stufen durch Cycloaddition der 1*H*-1,2-Diazepine **2a** und **2b** mit dem Keteniminiumsalz **18** hergestellt.

5-Aza-1,3-nonamdienes, a New Class of Bicyclic β-Lactams, Prepared from 1*H*-1,2-Diazepines

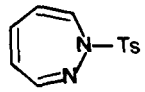
5-Aza-1,3-nonamdiene derivatives **8**, **9**, and **11** – **16** are obtained by nonconcerted [2 + 2] cycloaddition reactions of 1*H*-1,2-diazepines with ketenes. These azetidinodiazepines represent a new class of bicyclic β-lactams which resemble structurally somewhat the cephalosporin antibiotics. Nevertheless, since they lack an acidic function in α position to the bridgehead nitrogen atom, they were not expected to show any antibiotic activity. When monosubstituted ketenes are used in cycloaddition reactions with 1,2-diazepines, *trans*-azetidinodiazepines are obtained in a stereospecific way. The 5-aza-1,3-nonamdiene derivatives **21** and **22** are obtained in two steps from 1*H*-1,2-diazepines **2a** and **2b** and the ketene iminium salt **18**.

An N1 carbonylierte oder sulfonylierte 1*H*-1,2-Diazepine **1** – **3** sind aus den entsprechenden isomeren Pyridinium-*N*-yliden durch photoinduzierte Ringerweiterung leicht zugänglich[1,2]. Die röntgenographische Strukturbestimmung des 1-Tosyldiazepins **1** zeigte, daß kristalline Diazepine in einer wannenförmigen Konformation vorliegen[3]. In lipophilen Lösungsmitteln besteht ein Gleichgewicht zwischen den zwei asymmetrischen wannenförmigen Konformationen, was man bei optisch aktiven Diazepinen durch den bei verschiedenen Temperaturen gemessenen Zirkulardichroismus qualitativ beweisen konnte[3].

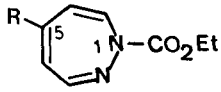
Die Röntgenstrukturanalyse von **1** ergab überraschend, daß die N2 = C3-Bindung mit etwa 1.26 Å kürzer als erwartet ist. Wir stellten deshalb die Hypothese auf, daß die-

© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1983
0170 – 2041/83/0808 – 1361 $ 02.50/0

se Doppelbindung eher den Charakter eines Imins als den einer Hydrazonfunktion haben sollte. Unter dieser Voraussetzung sollte die N2 = C3-Bindung mit Ketenderivaten nichtkonzertierte [2 + 2]-Cycloadditionen eingehen. Wir hofften so Azetidinone zu erhalten, die von ihrer Struktur her den Cephalosporinen ähnlich sind.

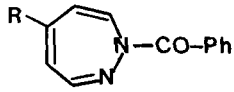


1



2a R = H

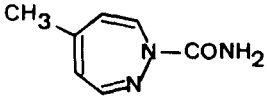
2b R = CH_3



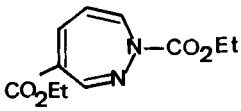
3a R = H

3b R = CH_3

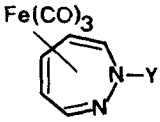
Bevor wir über die Herstellung dieser β-Lactamderivate der Diazepine berichten, sei noch auf eine von *Snieckus* geplante, jedoch negativ verlaufene Cycloadditionsreaktion hingewiesen. 1,2-Diazepin-Eisentricarbonyl-Komplexe **6** mit (Alkoxycarbonyl)aroyl- oder Sulfonylgruppen an N1 wurden schon vor geraumer Zeit beschrieben[4-6] und durch Röntgenstrukturanalyse gesichert[7]. Da die N2 = C3-Bindung (1.28 Å) planar und nicht mit dem Eisentricarbonyl-Teil komplexiert ist, hoffte *Snieckus*[8], mit monosubstituierten Ketenderivaten oder mit monosubstituierten Ketenvorläufern stereospezifisch β-Lactame zu erhalten, deren zwei asymmetrische Kohlenstoffatome *cis*-ständige Wasserstoffatome aufweisen würden. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur und Lösungsmittel) enstanden bei der Umsetzung von **6** mit **7** keine Addukte[8]. Diese Reaktionsträgheit der Komplexe **6a – c** mit Ketenen könnte auf gegenseitige sterische Behinderung von **6** und **7** zurückgehen.



4



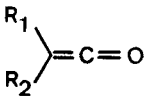
5



6a Y = CO_2Et

6b Y = COPh

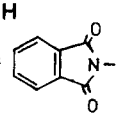
6c Y = Ts



7a $R_1 = R_2 = H$

7b $R_1 = R_2 = Ph$

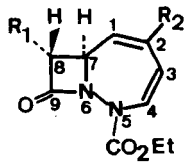
7c $R_1 = H$

$R_2 =$ 

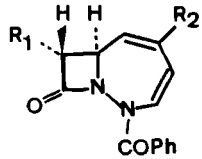
Synthese von 5-Aza-1,3-nonamdienderivaten

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Azetidinodiazepine dienten teilweise schon bekannte 1,2-Diazepine, wie zum Beispiel **2a**[4,5] und **3a**[5,9] sowie deren 5-Methylderivate **2b**[10] und **3b**; letzteres stellt ein neues Diazepin dar. Außerdem wurden das neue harnstoffartige 1,2-Diazepin **4** und der bekannte 1,5-Dicarbonsäure-diethylester **5**[11], zur Synthese herangezogen. Die Azetidinodiazepine **8** und **9** wurden hergestellt, indem Säurechloride, in wasserfreiem Diethylether gelöst, tropfenweise der Lösung eines 1,2-Diazepins und von Triethylamin in wasserfreiem Ether bei Raumtemperatur zugegeben wurden[12,15]. Die Azetidinodiazepine wurden in mäßigen bis guten Ausbeuten als farb-

lose kristalline oder ölige Substanzen isoliert und dann gereinigt. Die nichtkristallinen Addukte erwiesen sich oft als instabil.



8



9

	R^1	R^2
8a	Cl	H
b	Cl	CH_3
c	Br	CH_3
d	C_6H_5	H
e	CH_3	H
f	$4\text{-}ClC_6H_4\text{-}SO_2\text{-}O\text{-}$	CH_3
g	$H_3C\text{-}CO\text{-}O\text{-}$	CH_3
h	$C_6H_5CH_2\text{-}O\text{-}CONH\text{-}$	CH_3
i	N_3	CH_3

9	R^1	R^2
a	Cl	H
b	Br	H
c	$4\text{-}ClC_6H_4\text{-}SO_2\text{-}O\text{-}$	H
d	$H_3C\text{-}CO\text{-}O\text{-}$	CH_3
e	N_3	H
f	N_3	CH_3

Das Vorliegen bicyclischer β-Lactame geht bereits aus den IR-spektroskopischen Daten hervor (siehe Experimenteller Teil). Zum Beispiel weist das Addukt **9a** neben der Benzamid-Carbonylschwingungsfrequenz bei 1680 cm^{-1} eine weitere Carbonylbande bei 1800 cm^{-1} auf, die für ein Azetidinon typisch, jedoch bei etwas hoher Wellenzahl liegt. Die konjugierte Dienamidfunktion liegt unverändert vor, was durch eine Absorptionsbande bei 293 nm im UV-Bereich belegt wird. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **9a** ist mit der vorgeschlagenen Struktur in gutem Einklang, (siehe Tab. 1)[16]. Dabei ist vor allem die $J_{7,8}$-Kopplungskonstante für die *trans*-ständigen Wasserstoffatome 7-H und 8-H charakteristisch. In den Penicillin- und Cephalosporinderivaten, wo diese Wasserstoffe *cis*-ständig sind, beträgt die Kopplungskonstante etwa 4.5 – 5.5 Hz[17]. Die Struktur von **9a** wurde endgültig durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen (Abb. 1).

Tab. 1. ^{1}H-NMR-Daten des Azetidinodiazepins **9a** (100 MHz, δ-Werte, $CDCl_3$)

Verschiebungen		Kopplungen J [Hz]
3-H	7.20	$J_{3,4}$ = 9.0
4-H	5.27	$J_{4,3}$ = 9.0, $J_{4,5}$ = 8.0
5-H	6	$J_{5,6}$ = 11.0, $J_{5,4}$ = 8.0, $J_{5,7}$ = 1.7
6-H	6	$J_{6,5}$ = 11.0, $J_{6,7}$ = 2.0
7-H	4.45	$J_{7,6}$ = 2.0, $J_{7,5}$ = 1.7, $J_{7,8}$ = 1.5
8-H	4.20	$J_{8,7}$ = 1.5
C_6H_5	7.50	m

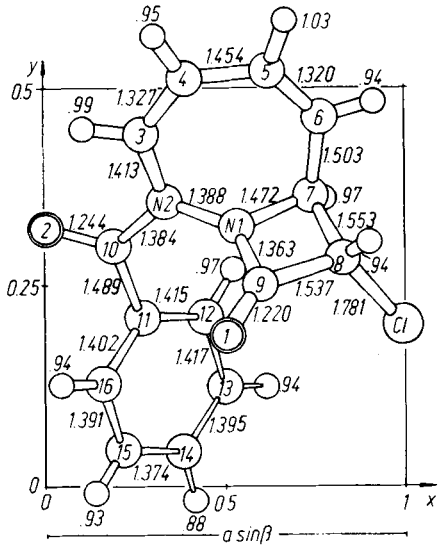


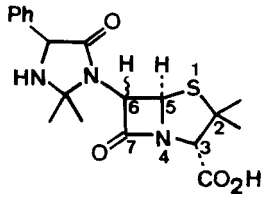
Abb. 1. Räumliche Struktur von **9a**

Das Hauptinteresse dieser Strukturanalyse[18] bestand darin, die Geometrie des Brückenkopfstickstoffatoms N1 festzulegen: Da die Summe der drei Winkel am Stickstoff fast genau bei 360° liegt (C7 – N1 – N2: 130.1°; C9 – N1 – N2: 131.3°; C7 – N1 – C9: 97.8°), ist N1 planar und nicht pyramidal wie in den Penam-, Penem- und Cephamderivaten[19]. Diesem Befund hätte man entnehmen können, daß die verschiedenen β-Lactamderivate vom Typ **8** und **9** Amidcharakter besitzen, da ein planarer Stickstoff optimale Konjugation mit der C9 = O-Carbonylgruppe erlaubt. Die Bindung zwischen N1 und C9 = O ist jedoch mit 1.36 Å nur wenig kürzer als die entsprechende Bindung in Penicillinen (1.37 Å) und Cephalosporinen (1.38 Å).

Bei diesen beiden Molekültypen erlaubt die pyramidale Geometrie der Brückenkopfstickstoffatome nur teilweise Konjugation zwischen dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs und der Carbonyldoppelbindung[20]. Bei acyclischen „freien" Amiden liegt die N – CO Bindungslänge bei 1.32 Å[21].

Erstaunlich ist die Feststellung, daß die β-Lactam-ν-(C = O)-Schwingungsfrequenzen der Produkte **8** und **9** ungewöhnlich hohe Werte – zwischen 1785 für **8e** und 1820 cm^{-1} für **9c** – aufweisen.

Wie ist dies zu erklären? Schon seit geraumer Zeit ist bekannt, daß sich die relative Konfiguration der zwei β-Lactamring-Wasserstoffatome bei Penicillin- und Cephalosporinderivaten drastisch auf die – N – C = O-Carbonylschwingungsfrequenz auswirkt. Für Hetacillin (**10a**) zum Beispiel liegt diese ν(C = O)-Frequenz bei 1775 cm^{-1}, was eine für „normale" *cis*-Penicillinderivate typische Wellenzahl ist, während sich für das diastereomere Epihetacillin (**10b**) die entsprechende Frequenz auf 1800 cm^{-1} erhöht[22]. Eine auf Orbitalwechselwirkung fußende Erklärung liegt unseres Wissens für diesen großen Frequenzunterschied nicht vor.

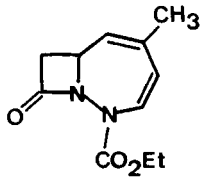


10 a H-6 α

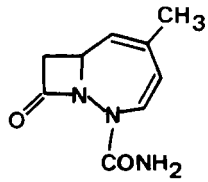
10 b H-6 β

Weitere Synthesen von 5-Aza-1,3-nonamdienderivaten

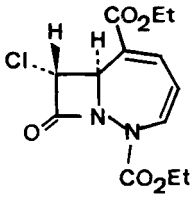
Die an C8 nicht substituierten Azetidinodiazepine **11** und **12** wurden synthetisiert, indem die Pyrolysegase des Diketens durch eine Hexan- oder Toluollösung der entsprechenden Diazepine **2b** und **4** geleitet wurden. Weiterhin wurden auf klassische Weise (siehe weiter oben) das *trans*-Chlorazetidinodiazepin **13** aus dem Diazepin **5** sowie die an C8 doppelt substituierten Azetidinodiazepine **14**, **15** und **16** hergestellt; letztere zwei als Diastereomerengemisch.



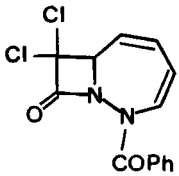
11



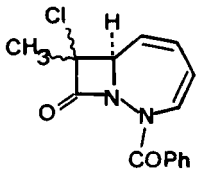
12



13



14

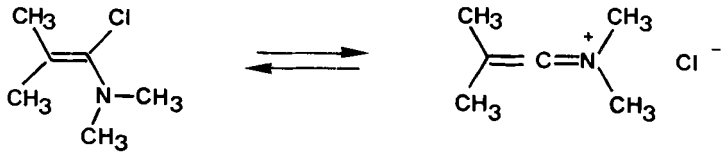


15 Cl-8 α

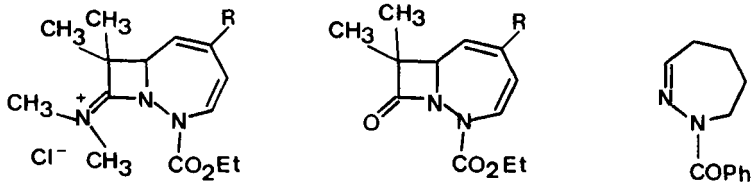
16 Cl-8 β

Die Azetidinodiazepine konnten auch, in zwei Stufen aus α-Chlor-Enaminen, nach dem Verfahren von *Ghosez*[24] erhalten werden. Setzt man zum Beispiel die Diazepine **2a** und **2b** in wasserfreiem Dichlormethan mit dem α-Chlor-Enamin **17**, das bekanntlich mit dem Iminiumsalz **18** im Gleichgewicht steht, um, so erhält man in guter Ausbeute die Iminiumsalze **19** und **20**, deren schnelle Verseifung bei Raumtemperatur die entsprechenden Azetidinodiazepine **21** und **22** liefert.

Abschließend sei erwähnt daß das Tetrahydrodiazepin **23** mit in situ erzeugten Ketenderivaten (aus Acylchloriden mit Triethylamin) nicht reagiert. Das Tetrahydroderivat **23** wurde durch partielle Hydrierung von **3a** erhalten; es liegt wahrscheinlich eine Hydrazonfunktion und nicht mehr die typische Imindoppelbindung wie bei den ungesättigten Diazepinen vor.



17 18



19 R=H
20 R=CH_3

21 R=H
22 R=CH_3

23

Das (Sulfonyloxy)nonamdienderivat **9c** wurde von der Fa. Synthelabo pharmakologisch untersucht: über 60 Bakterienstämme wurden mit **9c** behandelt und die entsprechenden MIC-Werte gemessen. Es konnte jedoch keine bakteriostatische Wirkung festgestellt werden[26].

Zur Nomenklatur des Azetidinodiazepine

Abschließend einige Worte zur Nomenklatur der hier beschriebenen bicyclischen β-Lactamderivate: in gekürzter Form nennen wir diese Addukte Azetidinodiazepine, was jedoch den IUPAC-Regeln nicht entspricht. Wendet man letztere an, so würde zum Beispiel das Addukt **9a** wie folgt benannt werden: *[7α,8α]-2-Benzoyl-8-chlor-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-on. Bose*[23] hat eine vereinfachte Nomenklatur vorgeschlagen, die kürzer ist und den Vorteil hat, daß alle β-Lactamantibiotika sowie analoge Produkte berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wandten wir im allgemeinen Teil dieser Arbeit die von *Bose* vorgeschlagene Nomenklatur an (z. B. **9a**: *5-Benzoyl-8α-chlor-5-aza-1,3-nonamdien).* Einer der Nachteile der Boseschen Nomenklatur ist, daß eine neue Numerierung vorgenommen werden muß.

Herrn Dr. *H. Fritz,* Ciba-Geigy AG, Basel, danken wir für die Aufnahme des 100-MHz-^{1}H-NMR-Spektrums des Adduktes **9a**. Der Fa. Synthelabo, Paris, sei für die bakteriostatischen Untersuchungen des β-Lactams **9c** gedankt. Die synthetischen Arbeiten wurden hauptsächlich von *Centre National de la Recherche Scientifique* und teilweise von der Fa. Rhone-Poulenc (Promotionsarbeit von G. W.) unterstützt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Büchi SMP-20 und Mettler FP5. – ^{1}H-NMR-Spektren: Varian A 60, Varian T 60 (60 MHz) und Varian HA 100 (100 MHz), Tetramethylsilan (δ = 0) als innerer Standard. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 157G. – UV-Spektren: Beckman DB und Varian Techtron 635. – MS-Spektren: LKB 9000-S, 70 eV, Ionenquelle 180–200 °C; dieser Apparat gestattet es nicht, hochaufgelöste Spektren aufzunehmen. – Säulenchromatographien wurden mit Kieselgel 60 (Merck; 70–230 mesh), Flash-Chromatographien[27] mit Kieselgel 60 (Merck;

230–400 mesh) und Dünnschichtchromatographien auf DC-Alufolie (Kieselgel 60 F_{254}, Merck) durchgeführt.

1-Benzoyl-5-methyl-1H-1,2-diazepin (**3b**): *N*-Benzoyl-4-methylpyridinium-imid[28] (25.0 g, 0.117 mol) wird in Toluol (10 l) in einem Ciba-Geigy-Fallfilm-Photoreaktor[32] (Pyrex-Glas, zwei Hg-Hochdrucklampen von je 1000 W) 18 h belichtet. Die Reaktion wird mit einem UV-Spektrophotometer und dünnschichtchromatographisch verfolgt. Das Toluol wird im Rotationsverdampfer bei 40°C entfernt und der Rückstand aus *n*-Hexan umkristallisiert; Ausb. 13.0 g (52%) gelbe Kristalle, Schmp. 92–93°C. – IR (KBr): 1650, 1635 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 225 nm (15000). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.8–7.25 (m; 3-H und Aromaten-H), 6.48 (d, *J* = 7.5 Hz; 7-H), 6.13 (m; 4-H), 5.73 (dd, *J* = 7.5 und 1.5 Hz; 6-H).

$C_{13}H_{12}N_2O$ (212.2) Ber. C 73.56 H 5.70 N 13.20 Gef. C 73.3 H 5.7 N 13.4

5-Methyl-1H-1,2-diazepin-1-carboxamid (**4**): Das Diazepin **2b**[28] (3.00 g, 16.7 mmol) wird mit einer konzentrierten wäßrigen Ammoniaklösung (200 ml) bei Raumtemp. versetzt und unter Stickstoff gerührt (ca. 70h). Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (Ethylacetat/Cyclohexan, 8:2); es werden zwei neue Flecken beobachtet. Das Reaktionsgemisch wird im Rotationsverdampfer eingeengt (das stärker polare Produkt zersetzt sich). Durch Flash-Chromatographie des Rückstandes (Säulendurchmesser 5 cm; Ethylacetat/Cyclohexan, 8:2) isoliert man **4**, das aus Ethylacetat/*n*-Hexan umkristallisiert wird; Ausb. 1.23 g (49%), gelb-orange Kristalle, Schmp. 127–128°C. – IR (KBr): 3360–3240, 1700–1615 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 370 (250), 219 nm (12000). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.07 (d, *J* = 3.5 Hz; 3-H), 6.21 (d, *J* = 8 Hz; 7-H), 5.9 (m; NH_2 und 4-H), 5.42 (dd, *J* = 8 und 1.5 Hz; 6-H), 1.87 (s, 5-CH_3). – MS: *m/z* = 151 ($M^{\oplus}$, 10%), 108 (100%).

$C_7H_9N_3O$ (151.2) Ber. C 55.61 H 6.00 N 27.80 Gef. C 55.5 H 6.0 N 27.8

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Produkte **8** *und* **9**: Das gewünschte Diazepin und Triethylamin werden in Ether (oder CH_2Cl_2) vorgelegt. Unter Rühren wird das in ca. einem Drittel des Gesamtvolumens Ether (oder CH_2Cl_2) gelöste jeweilige Säurechlorid zugetropft. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Das Triethylamin-hydrochlorid fällt aus und wird abfiltriert. Das Filtrat wird zweimal mit Wasser gewaschen und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abdestilliert und das erhaltene β-Lactam durch Säulenchromatographie gereinigt.

[7α,8α]-8-Chlor-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester (**8a**): 830 mg (5.0 mmol) **2a**[4], 1120 mg (10.0 mmol) Chloressigsäurechlorid, 1 ml Triethylamin, 40 ml Ether. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 4:6; Ausb. 850 mg (70%), hellgelbes Öl, das sich langsam zersetzt. – IR ($CHCl_3$): 1810, 1745 cm^{-1}. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max}(ε) = 281 nm (10600). – MS: *m/z* = 242 ($M^{\oplus}$).

[7α,8α]-8-Chlor-6-methyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester (**8b**): 360 mg (2.0 mmol) **2b**, 452 mg (4.0 mmol) Chloressigsäurechlorid, 0.5 ml Triethylamin, 20 ml Ether. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 4:6; Ausb. 312 mg (61%), instabiles Öl. – IR ($CHCl_3$): 1805, 1740 cm^{-1}. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (ε) = 277 nm (7200). – MS: *m/z* = 256 ($M^{\oplus}$).

[7α,8α]-8-Brom-6-methyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester (**8c**): 540 mg (2.0 mmol) **2b**, 960 mg (5.0 mmol) Bromessigsäurechlorid, 1 ml Triethylamin, 40 ml Ether. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 2:8; Ausb. 506 mg (56%), instabiles Öl. – IR ($CHCl_3$): 1800, 1735 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 273 nm (6800). – MS: *m/z* = 301 ($M^{\oplus}$).

[7α,8α]-9-Oxo-8-phenyl-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester (**8d**): 664 mg (4.0 mmol) **2a**, 1240 mg (8.0 mmol) Phenylessigsäurechlorid, 1.2 ml Triethylamin, 45 ml Ether. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 4:6; Ausb. 640 mg (56%), farblose Kristalle (aus Ethanol),

Schmp. 110°C. – IR (KBr): 1790, 1730 cm^{-1}. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (ε) = 281 nm (9600). – MS: m/z = 284 ($M^{\oplus}$).

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284.3) Ber. C 67.59 H 5.67 N 9.85 Gef. C 67.4 H 5.7 N 9.8

[7α,8α]-8-Methyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester (**8e**): 664 mg (4.0 mml) **2a**, 740 mg (8.0 mmol) Propionsäurechlorid, 1.2 ml Triethylamin, 45 ml Ether. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 4:6; Ausb. 133 mg (15%), instabiles Öl. – IR ($CHCl_3$): 1785, 1740 cm^{-1}. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (ε) = 278 nm (8400). – MS: m/z = 222 ($M^{\oplus}$).

[7α,8α]-8-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-5-methyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester (**8f**): 900 mg (5.0 mmol) **2b**, 8.10 g (30.0 mmol) 4-(Chlorphenylsulfonyloxy)essigsäurechlorid[29], 5 ml Triethylamin, 35 ml Chloroform. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 2:8; Ausb. 1.40 g (68%), instabiles Öl. – IR ($CHCl_3$): 1815, 1750 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 271 nm (9000). – MS: m/z = 412 ($M^{\oplus}$, ^{35}Cl), 414 ($M^{\oplus}$, ^{37}Cl).

[7α,8α]-8-Acetoxy-5-methyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester (**8g**): 180 mg (1.0 mmol) **2b**, 550 mg (4.0 mmol) Acetoxyessigsäurechlorid[30], 1 ml Triethylamin, 5 ml Dichlormethan. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 3:7; Ausb. 266 mg (95%), farbloses Öl, Sdp. 57°C/0.001 Torr. – IR ($CHCl_3$): 1805, 1750 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 274 nm (7000). – MS: m/z = 280 ($M^{\oplus}$).

$C_{13}H_{16}N_2O_5$ (280.3) Ber. C 55.71 H 5.75 N 10.00 Gef. C 55.7 H 5.8 N 10.0

[7α,8α]-8-Benzyloxycarbonylamino-5-methyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester (**8h**): (Benzyloxycarbonylamino)essigsäurechlorid wird in situ durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid (1.88 g, 9.0 mmol) auf eine Suspension von *N*-(Benzyloxycarbonyl)glycin (1.88 g, 9.0 mmol) in wasserfreiem Ether (90 ml) bei 0°C hergestellt. Nach 45 min gibt man langsam eine Lösung von **2b** (540 mg, 3.0 mmol) und Triethylamin (1.2 ml) in wasserfreiem Ether (15 ml) zu. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann wie üblich aufgearbeitet. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 4:6; Ausb. 457 mg (40%), farblose Kristalle aus Ether/Petrolether, Schmp. 134°C. – IR ($CHCl_3$): 1805, 1735 cm^{-1}. – UV (CH_3OH):

$C_{19}H_{21}N_3O_5$ (371.4) Ber. C 61.44 H 5.70 N 11.32 Gef. C 61.5 H 5.6 N 11.4

[7α,8α]-8-Azido-5-methyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester (**8i**): 1.72 g (9.6 mmol) **2b**, 4.60 g (38 mmol) Azidoessigsäurechlorid[31], 5.5 ml Triethylamin, 40 ml Dichlormethan. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 5:5; Ausb. 2.17 g (86%), instabiles Öl. – IR ($CHCl_3$): 1795, 1735 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 274 nm (6400). – MS: m/z = 263 ($M^{\oplus}$).

[7α,8α]-2-Benzoyl-8-chlor-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-on (**9a**): 4.64 g (23.3 mmol) **3a**[9], 5.20 g (46 mmol) Chloressigsäurechlorid, 7 ml Triethylamin, 200 ml Ether; Rückstand aus Ethanol umkristallisiert; Ausb. 4.80 g (75%), farblose Kristalle, Schmp. 144–145°C. – IR (KBr): 1800, 1680 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 290 nm (9500).

$C_{14}H_{11}ClN_2O_2$ (274.7) Ber. C 61.20 H 4.03 Cl 12.90 N 10.20
Gef. C 61.1 H 4.0 Cl 13.1 N 10.2

[7α,8α]-2-Benzoyl-8-brom-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-on (**9b**): 1.00 g (5.0 mmol) **3a**, 1.58 g (10.0 mmol) Bromessigsäurechlorid, 1.5 ml Triethylamin, 20 ml Dichlormethan. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 2:8; Ausb. 515 mg (33%), instabiles Öl. – IR ($CHCl_3$): 1800, 1675 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 290 nm (9600). – MS: m/z = 318 ($M^{\oplus}$, ^{79}Br), 320 ($M^{\oplus}$, ^{81}Br).

Tab. 2. ^{1}H-NMR-Daten (δ-Werte, J [Hz]; $CDCl_3$; 60 MHz) der Produkte **8**

	3-H	4-H	5-H oder 5-CH_3	6-H	7-H	8β-H	$CO_2CH_2CH_3$	$CO_2CH_2CH_3$
8a	6.80;d	5.23;d	H: 5.90–6.02;m	5.90–6.02;m	4.70;m	4.84;d	4.23;q	1.30;t
	$J_{3,4}$ = 9, $J_{4,5}$ = 8, $J_{5,6}$ = 11, $J_{7,8}$ = 1.5, J_{CH_2,CH_3} = 7							
8b	6.81;d	5.02;dd	CH_3: 1.92;m	5.80;m	4.58;m	4.29;d	4.39;q	1.35;t
	$J_{3,4}$ = 10, $J_{7,8}$ = 1.5, J_{CH_2,CH_3} = 7							
8c	6.71;d	5.00;d	CH_3: 1.88;m	5.76;m	4.58;m	4.25;d	4.31;q	1.35;t
	$J_{3,4}$ = 9.5, $J_{7,8}$ = 1.5, J_{CH_2,CH_3} = 7							
8d	6.90;d	5.25;m	H: 6.0–6.15;m	6.0–6.15;m	4.55;m	3.93;d	4.25;q	1.30;t
	$J_{3,4}$ = 9, $J_{4,5}$ = 8.5, $J_{5,6}$ = 11, $J_{7,8}$ = 1.8, J_{CH_2,CH_3} = 7							
8e[a]	6.80;d	5.07;m	H: 5.80–5.90;m	5.80–5.90;m	4.17;m	2.64;qd	4.25;q	1.31;t
	$J_{3,4}$ = 9, $J_{4,5}$ = 9, $J_{5,6}$ = 11, $J_{6,7}$ = 2, $J_{7,8}$ = 2, $J_{8,8\text{-}CH_3}$ = 7, J_{CH_2,CH_3} = 7							
8f[b]	6.69;d	4.94;dd	CH_3: 1.87;m	5.72;m	4.62;m	4.78;d	4.25;q	1.28;t
	$J_{3,4}$ = 9, $J_{4,5\text{-}CH_3}$ ≈ 1, $J_{6,5\text{-}CH_3}$ ≈ 1, $J_{7,8}$ = 1, J_{CH_2,CH_3} = 7							
8g[c]	6.75;d	5.00;dd	CH_3: 1.93;m	5.92;m	4.4;m	5.02;d	4.32;q	1.34;t
	$J_{3,4}$ = 9, $J_{4,5\text{-}CH_3}$ = 1, $J_{6,5\text{-}CH_3}$ = 1, $J_{7,8}$ = 1.5, $J_{CH_2CH_3}$ = 7							
8h	6.72;d	5.00;dd	CH_3: 1.92;m	5.85;m	4.4;m	4.4;m	4.20;q	1.32;t
	$J_{3,4}$ = 9, $J_{4,5\text{-}CH_3}$ = 1, $J_{6,5\text{-}CH_3}$ = 1, J_{CH_2,CH_3} = 7							
8i	6.76;d	4.97;d	CH_3: 1.89;s	5.73;m	4.43;m	4.02;m	4.30;q	1.33;t
	$J_{3,4}$ = 9.5, J_{CH_2,CH_3} = 7							

[a] 8-CH_3: 1.40;d. – [b] Aromaten-H: 7.4–7.9;m. – [c] OCH_3: 2.20;s.

[7α,8α]-2-Benzoyl-8-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-on (**9c**): 1.98 g (10.0 mmol) **3a**, 6.80 (25.0 mmol) 4-(Chlorphenylsulfonyloxy)essigsäurechlorid[29], 4 ml Triethylamin, 80 ml Dichlormethan. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 2:8; Ausb. 3.50 g (81%), farblose Kristalle (aus Chloroform/Ether), Schmp. 133–134°C. – IR ($CHCl_3$): 1820, 1700 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 289 nm (7500). – MS: m/z = 430 ($M^{\oplus}$, ^{37}Cl), 432 ($M^{\oplus}$, ^{35}Cl).

$C_{20}H_{15}ClN_2O_5S$ (430.9) Ber. C 55.76 H 3.51 N 6.50 Gef. C 55.8 H 3.5 N 6.4

[7α,8α]-8-Acetoxy-2-benzoyl-5-methyl-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-on (**9d**): 212 mg (1.00 mmol) **3b**, 550 mg (4.00 mmol) Acetoxyessigsäurechlorid, 1 ml Triethylamin, 5 ml Dichlormethan. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 3:7; Ausb. 246 mg (79%), farblose Kristalle (aus Chloroform/Petrolether), Schmp. 120°C. – IR ($CHCl_3$): 1805, 1760 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 288 nm (8100).

$C_{17}H_{16}N_2O_4$ (312.3) Ber. C 65.37 H 5.16 N 8.97 Gef. C 65.4 H 5.2 N 9.0

[7α,8α]-8-Azido-2-benzoyl-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-on (**9e**): 3.00 g (15.0 mmol) **3a**, 7.20 g (60 mmol) Azidoessigsäurechlorid, 8.5 ml Triethylamin, 120 ml Dichlormethan. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 4:6; Ausb. 2.33 g (55%), farblose Kristalle (aus wasserfreiem Ethanol), Schmp. 114°C. – IR (KBr): 1790, 1685 cm^{-1}. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (ε) = 288 nm (3200). – MS: m/z = 281 ($M^{\oplus}$).

$C_{14}H_{11}N_5O_2$ (281.3) Ber. C 59.78 H 3.94 N 24.90 Gef. C 60.0 H 4.0 N 25.1

[7α,8α]-8-Azido-2-benzoyl-5-methyl-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-on (**9f**): 3.18 g (15.0 mmol) **3b**, 7.20 g (60 mmol) Azidoessigsäurechlorid, 9 ml Triethylamin, 70 ml Dichlormethan. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 5:5; Ausb. 2.40 g (54%), instabiles Öl. – IR ($CHCl_3$): 1800, 1690 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 284 nm (7200). – MS: m/z = 267 [($M^{\oplus}$ – N_2].

Tab. 3. ^{1}H-NMR-Daten (δ-Werte, J [Hz]; $CDCl_3$; 60 MHz) der Produkte **9**

	3-H	4-H	5-H oder 5-CH_3	6-H	7-H	8β-H	C_6H_5	Sonstige
9a	Spektrum bei 100 MHz: siehe Tab. 1							
9b	7.18; d	4.63; m	H: 6.0; m	6.0; m	4.50; m	4.22; d	7.50; m	
	$J_{3,4}$ = 9.5, $J_{7,8}$ = 1.5							
9c	7.05; d	5.23; m	H: 5.90; m	5.90; m	4.65; m	4.83; d	7.2–7.8; m	
	$J_{3,4}$ = 9, $J_{4,5}$ = 5, $J_{7,8}$ = 1							
9d	7.00; d	5.10; dd	CH_3: 1.93; m	5.9; m	4.30; m	4.98; m	7.43; m	CH_3CO_2: 2.07; s
	$J_{3,4}$ = 9, $J_{4,5-CH_3}$ = 1, $J_{6,5-CH_3}$ = 1							
9e	7.19; d	5.30; m	H: 6.0; m	6.0; m	4.50; m	4.23; d	7.52; m	
	$J_{7,8}$ = 1.4, $J_{6,7}$ = 2, $J_{3,4}$ = 9, $J_{4,5}$ = 8, $J_{5,6}$ = 11							
9f	7.06; d	5.11; d	CH_3: 1.90; s	5.77; m	4.33; m	4.03; d	7.5; m	
	$J_{3,4}$ = 9, $J_{7,8}$ = 1							

5-Methyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-5-carbonsäure-ethylester (**11**): In eine Lösung von Diazepin **2b** (500 mg, 2.78 mmol) in Hexan (70 ml) wird bei Raumtemp. Diketen-Pyrolysegas (mit einer Ketenlampe produziert) eingeleitet. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Das Hexan wird im Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit Ethylacetat/Cyclohexan (3:7) chromatographiert. Man erhält zuerst ein nicht identifi-

ziertes Produkt (17 mg), dann das β-Lactam **11** (211 mg, 44%); farblose Kristalle (aus Hexan), Schmp. 77–78°C. – IR (KBr): 1775, 1735 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 272 (8000), 212 nm (4500). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 6.81 (d, *J* = 9.5 Hz; 3-H), 5.73 (m; 6-H), 4.99 (d, *J* = 9.5 Hz; 4-H), 4.5 (m; 7-H), 4.3 (q, *J* = 7 Hz; CH_2CH_3), 3.04 (dd, *J* = 14 und 5 Hz; 8α-H), 2.43 (dd, *J* = 14 und 2 Hz; 8β-H), 1.89 (m; 5-CH_3), 1.33 (t, *J* = 7 Hz; CH_3CH_2). – MS: *m/z* = 222 ($M^{\oplus}$, 18%), 108 (100%).

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222.2) Ber. C 59.45 H 6.35 N 12.60 Gef. C 59.1 H 6.5 N 12.7

5-Methyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carboxamid (**12**): In eine Lösung des Diazepins **4** (300 mg, 1.99 mmol) in Toluol (70 ml) wird bei 80°C Diketen-Pyrolysegas eingeleitet. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand chromatographiert (Ethylacetat/Cyclohexan, 6:4). Aus einem Gemisch mehrerer Produkte und **4** isoliert man das β-Lactam **12** (267 mg, 69%); farblose Kristalle (aus Ethylacetat), Zers.-P. bei 175°C. – IR (KBr): 1767, 1702, 1650, 1610 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 276 nm (6900). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO, 60 MHz): δ = 7.0 (NH_2), 6.97 (d, *J* = 9.5 Hz; 3-H), 5.77 (m; 6-H), 4.88 (d, *J* = 9.5 Hz; 4-H), 4.56 (m; 7-H), 3.03 (dd, *J* = 14 und 5 Hz; 8α-H), 2.26 (dd, *J* = 14 und 2 Hz; 8β-H), 1.85 (s, breit; 5-CH_3). – MS: *m/z* = 193 ($M^{\oplus}$, < 1%), 150 (49%), 108 (100%).

$C_9H_{11}N_3O_2$ (193.2) Ber. C 55.95 H 5.74 N 21.75 Gef. C 55.9 H 5.6 N 21.9

[7α,8α]-8-Chlor-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2,6-dicarbonsäure-diethylester (**13**): 500 mg (2.10 mmol) **5**[11], 575 mg (4.20 mmol) Chloressigsäurechlorid, 0.6 ml Triethylamin, 30 ml Ether. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 3:7; Ausb. 400 mg (60%), instabiles Öl. – IR ($CHCl_3$): 1815, 1745, 1720 cm^{-1}. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (ε) = 321 nm (17200). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 7.07 (d, *J* = 9 Hz; 3-H), 7.02 (dd, *J* = 9 und 1.5 Hz; 5-H), 5.25 (t, *J* = 9 Hz; 4-H), 4.68 (m; *J* = 1.5 und 1.4 Hz; 7-H), 4.31 (d, *J* = 1.4 Hz; 8β-H), 4.30 (q, *J* = 7 Hz; 2-$CO_2CH_2CH_3$), 4.23 (q, *J* = 7 Hz; 6-$CO_2CH_2CH_3$), 1.35 (t, *J* = 7 Hz; 2-$CO_2CH_2CH_3$), 1.33 (t, *J* = 7 Hz; 6-$CO_2CH_2CH_3$). – MS: *m/z* = 314 ($M^{\oplus}$).

2-Benzoyl-8,8-dichlor-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-on (**14**): 500 mg (2.50 mmol) **3a**, 737 mg (5 mmol) Dichloressigsäurechlorid, 0.8 ml Triethylamin, 30 ml Ether. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 3:7; Ausb. 620 mg (80%), hellgelbes Öl. – IR ($CHCl_3$): 1825, 1735–1700 cm^{-1}. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (ε) = 290 nm (8500). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 7.37 (Aromaten-H), 7.05 (d, *J* = 9 Hz; 3-H), 5.95–6.03 (m, *J* = 11 und 8 Hz; 5-H und 6-H), 5.27 (m; *J* = 9 und 8 Hz; 4-H), 4.62 (m; 7-H). – MS: *m/z* = 309 ($M^{\oplus}$).

$C_{14}H_{10}Cl_2N_2$ (309.1) Ber. C 54.40 H 3.25 N 9.07 Gef. C 54.3 H 3.3 N 9.0

2-Benzoyl-8-chlor-7-methyl-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-on (Isomerengemisch aus **15** und **16**): 1.98 g (10 mmol) **3a**, 2.54 g (20 mmol) 2-Chlorpropionsäurechlorid, 3 ml Triethylamin, 85 ml Ether. SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 2:8. Die eluierte β-Lactam-Fraktion enthält noch überschüssiges Säurechlorid, das in einem Kugelrohr abdestilliert wird (Sdp. 60°C/0.08 Torr). Der ölige Rückstand kristallisiert teilweise bei –10°C. Die abgetrennten farblosen Kristalle von **15** werden aus Ethanol umkristallisiert (900 mg, 31%). Das übrige, dünnschichtchromatographisch homogene Öl besteht aus den Isomeren **15** und **16** (nach ^{1}H-NMR: 65% bzw. 35%), die man nicht trennen konnte.

15: *[7α,8α]*-Isomeres: IR (KBr): 1800, 1690 cm^{-1}. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (ε) = 289 nm (9300). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 7.50 (Aromaten-H), 7.10 (d, *J* = 9 Hz; 3-H), 6.0 (m; *J* = 11

und ca. 8 Hz; 5-H und 6-H), 5.30 (m; J = 9 und ca. 8 Hz; 4-H), 4.25 (m; 7-H), 1.53 (s; 8-CH_3). – $M^{\oplus}$: m/z = 288 ($M^{\oplus}$).

$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ (288.7) Ber. C 62.40 H 4.59 N 9.71 Cl 12.29
Gef. C 62.3 H 4.5 N 9.9 Cl 12.3

16: *[7α,8β-*Isomeres; ^{1}H-NMR-Daten ermittelt vom **15/16**-Gemisch ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 7.50 (Aromaten-H), 7.10 (d, J = 9 Hz; 3-H), 5.30 (m; 4-H), 6.0 (m; 5-H und 6-H), 4.55 (7-H), 1.55 (8-CH_3).

(2-Ethoxycarbonyl-8,8-dimethyl-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-yliden)dimethylammoniumchlorid (**19**) *und 8,8-Dimethyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester* (**21**): Eine Lösung des Diazepins **2a** (166 mg, 1.0 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml) wird mit 1-Chlor-1-dimethylamino-2-methylpropen (**17**) (160 mg, 1.2 mmol) versetzt und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Behandlung mit Aktivkohle wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die Verunreinigungen werden durch Waschen mit Ether aus dem Rückstand enfernt. Man isoliert dann das Iminium-Salz **19** (260 mg, 84%). Dieses wird mit einer 0.1 N Natriumhydroxid-Lösung (2 ml) während 2 min behandelt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Chromatographie des Rückstandes auf DC-Platten (Ethylacetat/Cyclohexan, 4:6) isoliert man das β-Lactam **21** (60 mg, 29% bezogen auf **19**).

19: IR ($CHCl_3$): 1750 ($C=N^{\oplus}$), 1725 cm^{-1} (C=O). – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 266 nm (5400). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 6.76 (d, J = 9 Hz; 3-H), 6.47 (m; 5-H und 6-H), 5.53 (4-H), 4.72 (m; 7-H), 4.42 (q, J = 7 Hz; $CO_2CH_2CH_3$), 3.50 und 3.37 [$(CH_3)_2N^{\oplus}$=], 1.80 (s; 8-CH_3), 1.5 (m; $CO_2CH_2CH_3$ und 8-CH_3).

21: Farblose Kristalle (aus Ether/Petrolether), Schmp. 79°C. – IR ($CHCl_3$): 1780, 1730 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 277 nm (8900). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 6.83 (d, J = 9 Hz; 3-H), 5.86 (m; 5-H und 6-H), 5.13 (m; 4-H), 4.33 (q; $CO_2CH_2CH_3$), 4.18 (m; 7-H), 1.33 (t, J = 7 Hz; $CO_2CH_2CH_3$), 1.45 und 1.10 [2s; 8-$CH_3)_2$].

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236.3) Ber. C 61.00 H 6.83 N 11.86 Gef. C 61.0 H 6.9 N 11.8

(2-Ethoxycarbonyl-5,8,8-trimethyl-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-9-yliden)dimethylammoniumchlorid (**20**) *und 5,8,8-Trimethyl-9-oxo-1,2-diazabicyclo[5.2.0]nona-3,5-dien-2-carbonsäure-ethylester* (**22**): Darstellung analog **19** und **21**; Ausgangsdiazepin **2b** (180 mg, 1.0 mmol); **20**: Ausb. 85%; **22**: Ausb. 25% bezogen auf **20**.

20: IR ($CHCl_3$): 1755 ($C=N^{\oplus}$), 1730 cm^{-1} (C=O). – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 265 nm (6300). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 6.83 (d, J = 9 Hz; 3-H), 5.82 (m; 6-H), 5.33 (d; 4-H), 4.58 (m; 7-H), 4.42 (q; $CO_2CH_2CH_3$), 3.38 und 3.50 [2s; $(CH_3)_2N^{\oplus}$=], 2.02 (s; 5-CH_3), 1.77 (s; 8-CH_3), 1.25 – 1.5 [m; $CO_2CH_2CH_3$ und 8-$(CH_3)_2$].

22: Öl. – IR ($CHCl_3$): 1785, 1735 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 275 nm (6600). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 6.77 (d, J = 9 Hz; 3-H), 5.63 (m; 6-H), 5.02 (d, J = 9 Hz; 4-H), 4.28 (q, J = 7 Hz; $CO_2CH_2CH_3$), 4.10 (m; 7-H), 1.93 (s, breit; 5-CH_3), 1.0 – 1.7 [m; $CO_2CH_2CH_3$ und 8-$(CH_3)_2$]. – MS: m/z = 250 ($M^{\oplus}$).

1-Benzoyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,2-diazepin (**23**): Das Diazepin **3a** (7.50 g, 38.0 mmol) wird in Methanol (700 ml) vorgelegt und mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd/C (5%) bei normalem Druck hydriert. Wenn kein Ausgangsprodukt mehr vorliegt (DC), wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand chromatographiert (SC: Ethylacetat/Cyclohexan, 5:5). Man isoliert **23** (4.1 g, 55%) und 1-Benzoyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2-diazepin (1.6 g, 16%).

23: Farblose Kristalle (aus Aceton/*n*-Hexan), Schmp. 107 °C. – IR ($CHCl_3$): 1650 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 256 nm (1150). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.33 (m; Aromaten-H), 7.04 (t, *J* = 4 Hz; 3-H), 3.99 (t, breit, *J* = 5 Hz; 7-H), 2.50 (m; 4-H), 1.85 (m; 5-H und 6-H). – MS: *m/z* = 202 ($M^{\oplus}$).

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202.3) Ber. C 71.26 H 6.98 N 13.85 Gef. C 70.9 H 7.0 N 13.5

1-Benzoyl-4,5-dihydro-1H-1,2-diazepin: Farblose Kristalle (aus *n*-Hexan), Schmp. 74 °C. – IR ($CHCl_3$): 1670 cm^{-1}. – UV (CH_3OH): λ_{max} (ε) = 268 nm (11000). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.4 (m; 3-H, 7-H und C_6H_5), 5.20 (m, *J* = 9 Hz; 6-H), 2.4 – 2.8 (m; 4-H und 5-H). – MS: *m/z* = 200 ($M^{\oplus}$).

Erfolglose Cycloadditionsversuche des Tetrahydrodiazepins **23** *mit in situ gebildeten Ketenen:* Einer Lösung von **23** (100 mg, 0.5 mmol) und Triethylamin (0.15 ml) in wasserfreiem Ether (3 ml) wird eine Lösung des gewünschten Acetylchlorids im Überschuß in Ether (5 ml) bei Raumtemp. zugetropft. Es bildet sich ein weißer Niederschlag, jedoch wird das Ausgangsmaterial **23** vollkommen zurückgewonnen. Verwendete Acetylchloride: Chloracetylchlorid und Phenylacetylchlorid.

1) *M. Nastasi,* Heterocycles, **4**, 1509 (1976).
2) *V. Snieckus* und *J. Streith,* Acc. Chem. Res. **14**, 348 (1981).
3) *R. Allmann, A. Frankowski* und *J. Streith,* Tetrahedron **28**, 581 (1972).
4) *J. Streith* und *J. M. Cassal,* Angew. Chem. **80**, 117 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 129 (1968).
5) *J. Streith* und *J. M. Cassal,* Bull. Soc. Chim. Fr. **1969**, 2175.
6) *J. Streith, J. P. Luttringer* und *M. Nastasi,* J. Org. Chem. **36**, 2962 (1971).
7) *R. Allmann,* Angew. Chem. **82**, 982 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 958 (1970).
8) *V. Snieckus,* Privatmitteilung, Department of Chemistry, University of Waterloo, Ontario, Canada.
9) *J. M. Cassal* und *J. Streith,* Tetrahedron Lett. **1968**, 4541.
10) *A. Balasubramanian, J. M. McIntosh* und *V. Snieckus,* J. Org. Chem. **35**, 433 (1970).
11) *M. Nastasi* und *J. Streith,* Bull. Soc. Chim. Fr. **1973**, 630.
12) *H. Staudinger,* Die Ketene, F. Enke, Stuttgart 1912.
13) *H. Staudinger* und *H. Schneider,* Helv. Chim. Acta **6**, 304 (1923).
14) *D. N. Nelson,* J. Org. Chem. **37**, 1447 (1972).
15) *A. K. Bose, G. Spielman* und *M. S. Manhas,* Tetrahedron Lett. **1971**, 3167.
16) *J. P. Luttringer* und *J. Streith,* Tetrahedron Lett. **1973**, 4163.
17) *K. D. Barrow* und *T. M. Spotswood,* Tetrahedron Lett. **1965**, 3325.; *J. Decazes, J. L. Luche* und *H. B. Kagan,* ebenda **1970**, 3661; *D. A. Nelson,* ebenda **1971**, 2543.
18) *R. Allmann* und *T. Debaerdemaeker,* Cryst. Struct. Commun. **3**, 365 (1974).
19) *H. R. Pfaendler, J. Gosteli, R. B. Woodward* und *G. Rihs,* J. Am. Chem. Soc. **103** 4526 (1981).
20) *E. H. Flynn,* Cephalosporins and Penicillins, S. 304, Academic Press, New York und London 1972.
21) *R. E. Marsh* und *J. Donohue,* Adv. Protein Chem. **22**, 235 (1967).
22) *D. A. Johnson, D. Mania, C. A. Panetta* und *H. H. Silvestri,* Tetrahedron Lett. **1968**, 1903.
23) *A. K. Bose, J. L. Fahey* und *M. S. Manhas,* J. Heterocycl. Chem. **10**, 791 (1973).
24) *F. Duran* und *L. Ghosez,* Tetrahedron Lett. **1970**, 245.
25) *H. G. Viehe, R. Bingle, R. Fuks, R. Merenyi* und *J. M. F. Oth,* Angew. Chem. **79**, 53 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **6**, 77 (1967); *H. Weingarten,* J. Org. Chem. **35**, 3970 (1970).
26) Für genauere Angaben über die antibiotischen Testversuche, siehe *T. Tschamber,* Dissertation, Mulhouse 1982.
27) *W. C. Still, M. Kahn* und *A. Mitra,* J. Org. Chem. **43**, 2923 (1978).
28) *T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, I. Ichikawa* und *K. Hayakawa,* J. Org. Chem. **35**, 426 (1970); *A. Kakehi,* Dissertation, Univ. Nagoya 1973: *N*-Benzoyl-4-methylpyridinium-imid bildet schwachgelbe Kristalle mit Schmp. 191 – 194 °C. – IR (KBr): 1630 cm^{-1} (C=O).
29) *R. Lattrell* und *G. Lohaus,* Liebigs Ann. Chem. **1974**, 870; *J. Lichtenberger* und *C. Faure,* Bull. Soc. Chim. Fr. **1948**, 995.
30) *F. Benington* und *R. D. Morin,* J. Org. Chem. **26**, 194 (1961).
31) *M. O. Forster* und *H. E. Fiers,* J. Chem. Soc. **93**, 72 (1908); *A. Bertho* und *J. Maier,* Liebigs Ann. Chem. **498**, 50 (1932).
32) *F. Bellamy, J. Streith* und *H. Fritz,* Nouv. J. Chim. **3**, 115 (1979).

[42/83]