

Zum Fluoreszenznachweis von Oxazepam und Lorazepam mit Phthalaldehyd und Analoga

Reinhard Troschütz*, Oliver Heinemann, Reiner Waibel und Jutta Troschütz

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

Eingegangen am 15. Dezember 1994, in revidierter Fassung 3. April 1995

Durch Erhitzen von Oxazepam (**1**) bzw. Lorazepam (**2**) in ethanolischer NaOH-Lösung und nachfolgender saurer Hydrolyse lassen sich die 1,3-Diamine **5** und **6** gewinnen. Ihre Umsetzung mit Phthalaldehyd (**11a**) und Analoga **11b–e** führt zu fluoreszierenden Reaktionsprodukten vom Typ **14** und **16**.

Auf der Basis dieser Untersuchungen wird für Oxazepam (**1**) und Lorazepam (**2**) ein hochspezifischer DC-Fluoreszenznachweis entwickelt.

Im Jahre 1973 beschrieb *J. Rieder*¹⁾ eine Bestimmungsmethode für Nitrazepam in Plasma und Urin durch Messung der Fluoreszenz, die nach Umsetzung von Nitrazepam mit Zink/HCl und Phthalaldehyd auftritt. *J. Troschütz*²⁾ fand, daß Nitrazepam und 3-Hydroxy-1,4-benzodiazepine wie Oxazepam (**1**) und Lorazepam (**2**) intermediär zu 1,3-Diaminen vom 2-Aminobenzhydrylamin-Typ abgebaut werden³⁾, die sich sodann mit Phthalaldehyd im sauren Medium zu intensiv fluoreszierenden Isoindolo[2,1-a]-chinazolinen umsetzen⁴⁾. In der Literatur sind Bestimmungsmethoden von Oxazepam (**1**) und Lorazepam (**2**) beschrieben, die ebenfalls auf der Bildung von Fluoreszenzprodukten beruhen, jedoch durch Abbau bzw. Umlagerung der Arzneistoffe und nicht durch Fluoreszenzderivatisierung entstanden sind⁵⁾.

In Fortführung dieser Untersuchungen wurde der Verlauf dieser zu fluoreszierenden Produkten führenden Reaktion genauer untersucht, und die Anwendungsbreite der Reaktion für die pharmazeutische Analytik ausgelotet.

Die Reaktion ist von breiterem Interesse, da anstelle von 1,3-Diaminen allgemein Arzneistoffe oder Hydrolyseprodukte von Arzneistoffen mit 1,5-N-Bisnucleophil-Partialstruktur wie α -Aminoamide oder α -Aminosulfonamide zu fluoreszierenden Verbindungen umgesetzt werden können, die eine Basis für die qualitative und quantitative fluorimetrische Bestimmung der Arzneistoffe bilden.

Behandelt man Oxazepam (**1**) mit Zinkpulver und 5N HCl und fügt nach 1 h Phthalaldehyd (**11a**) hinzu, so entsteht nach Erwärmen bei 60°C eine hellblaue Fluoreszenz, die im wesentlichen auf das Isoindolo[2,1-a]chinazolin **14a-HCl** zurückzuführen ist⁴⁾. Unter reduktiven und hydrolytischen Bedingungen sollte aus Oxazepam (**1**) zunächst 2-Amino-5-chlorbenzhydrylamin (**5**) entstanden sein. Wie wir fanden, bildet sich **5** nur in geringen Mengen; es konnte durch präparative DC isoliert und per MS identifiziert werden. Als Hauptprodukt entstand das Dihydrobenzodiazepin **7**⁶⁾ neben 2-Amino-5-chlorbenzophenon (**9**).

Als naheliegende Erklärung für die Bildung des Diamins **5** muß man die Reduktion von Oxazepam (**1**) zu Dihydrooxazepam (**3**) annehmen, welches eine Halbaminal-Struktur aufweist. Ringöffnung des Halbaminals und nachfolgende Hydrolyse führt zu **5**.

Da offensichtlich primär das Dihydrobenzodiazepin **7** durch reduktive Entfernung der 3-Hydroxy-Gruppe und Hydrierung der Azomethingruppe gebildet wird, spielt der Reaktionsweg über das Halbaminal nur eine untergeordnete

On the Fluorescence Detection of Oxazepam and Lorazepam with Phthalaldehyde and Analogues

Refluxing Oxazepam (**1**) and Lorazepam (**2**), resp., with ethanolic NaOH, followed by acid hydrolysis affords the 1,3-diamines **5** and **6**. Cyclocondensation with phthalaldehyde (**11a**) and analogues **11b–e** leads to fluorescent compounds of type **14** and **16**.

On the basis of these investigations a high specific TLC-fluorescence detection of Oxazepam (**1**) and Lorazepam is developed.

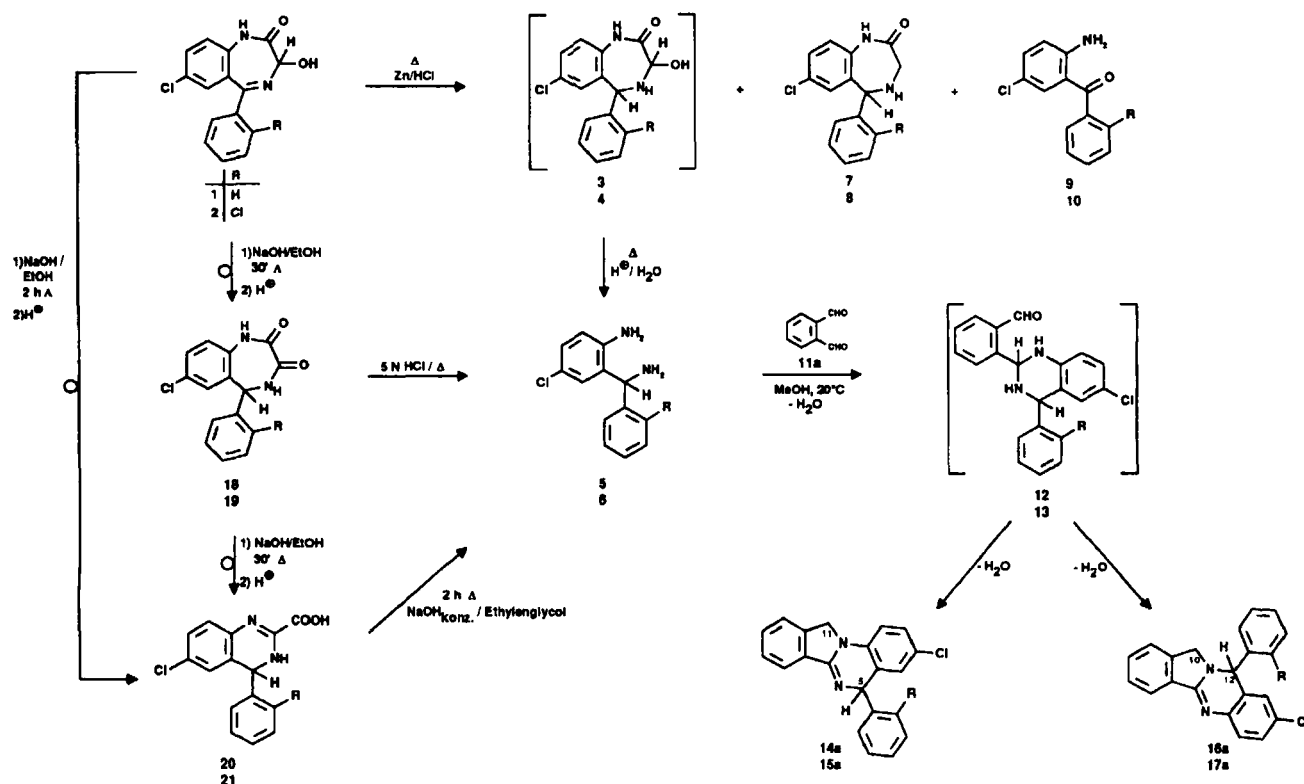
Rolle und erklärt die geringe Bildungsrate des 1,3-Diamins **5**.

Auf der Suche nach Reaktionsbedingungen, die aus Oxazepam (**1**) größere Mengen an **5** freisetzen, stießen wir auf Untersuchungen von *Bell und Childress*⁷⁾. Sie erhielten durch 30 min Erhitzen von **1** in ethanol. NaOH und nach saurem Aufarbeiten das 1,4-Benzodiazepin-2,3-dion **18**, sowie vor allem nach längerem Erhitzen die fluoreszierende Chinazolincarbonsäure **20**.

Beide Verbindungen weisen eine 2-Aminobenzhydrylamin-Partialstruktur auf und sollten durch saure bzw. alkalische Hydrolyse das gewünschte 1,3-Diamin **5** ergeben: Nach Erhitzen des Lactams **18** mit 5N HCl und Neutralisieren des Reaktionsgemisches wurde in der Tat 2-Amino-5-chlorbenzhydrylamin (**5**) in 26 proz. Ausbeute erhalten. Die Chinazolincarbonsäure **20** ließ sich nicht durch Erhitzen in 5 N HCl hydrolysieren und konnte nur unter drastischen alkalischen Bedingungen (Rückflußerhitzen in konz. NaOH/Ethylenglykol) in 30 proz. Ausbeute zu **5** gespalten werden.

Die Umsetzung von **5** mit Phthalaldehyd (**11a**) in MeOH/HCl ergab⁴⁾ das intensiv fluoreszierende Hydrochlorid von **14a**. Wurde die Reaktion nur in MeOH bei 20°C vorgenommen, so bildete sich ein Gemisch der fluoreszierenden Verbindungen **14a** und **16a**, die mit hoher Wahrscheinlichkeit über ein Tetrahydrochinazolin-Intermediat **12** und nachfolgende intramolekulare Wasserabspaltung entstanden sind. Eine Trennung des Reaktionsgemisches gelang durch MPLC an Kieselgel. Die Strukturaufklärung von **14a** und **16a** erfolgte mittels spektroskopischer Methoden. Speziell NOE-Differenzmessungen zeigten, daß es sich bei Verbindung **16a** um ein Isoindolo[1,2-b]chinazolin handelt, da zwischen dem Benzylproton in Pos. 12 und den Methylenprotonen an C-10 ein positiver NOE beobachtet wurde, was bei Verbindung **14a** nicht der Fall war.

Lorazepam (**2**) wurde analog **1** behandelt und ergab das Dion **19**^{7b)} bzw. die Chinazolincarbonsäure **21**^{5c)}. Erhitzen des Dions **19** in 5 N HCl führte zum 2-Amino-2',5-dichlorbenzhydrylamin (**6**).



Schema 1

Im Weiteren interessierte auch die Reaktivität von Phthalaldehyd-Derivaten, wie 4,5-Dimethoxyphthalaldehyd (**11b**)⁸⁾, Naphthalin-2,3-dicarbaldehyd (**11c**)⁹⁾, 2-Benzoylbenzaldehyd (**11d**)¹⁰⁾ und 3-Benzoylpyridin-2-carbaldehyd (**11e**), die nach Umsetzung mit 1,3-Diaminen vom Typ **5** bzw. **6** eventuell zu intensiv fluoreszierenden Verbindungen führen könnten.

Hierzu wurden die Phthalaldehyd-Analoga **11b–e** mit den Diaminen **5** und **6** in MeOH bei 20°C zur Reaktion gebracht, wobei die fluoreszierenden Reaktionsprodukte vom Typ **14** und **16** bzw. **15** und **17** entstanden, die jeweils nur per MPLC getrennt werden konnten (bei einer normalen SC an Kieselgel fand z.T. starke Zersetzung der Reaktionsprodukte statt). Die Verbindungen **15a,c,e** konnten nicht isoliert werden, da bereits auf der Säule, in Kontakt mit Kieselgel, Abbaureaktionen auftraten. Eine SC an Gelen wie Fractogel PVA 500 führte zu keiner Trennung der Substanzgemische.

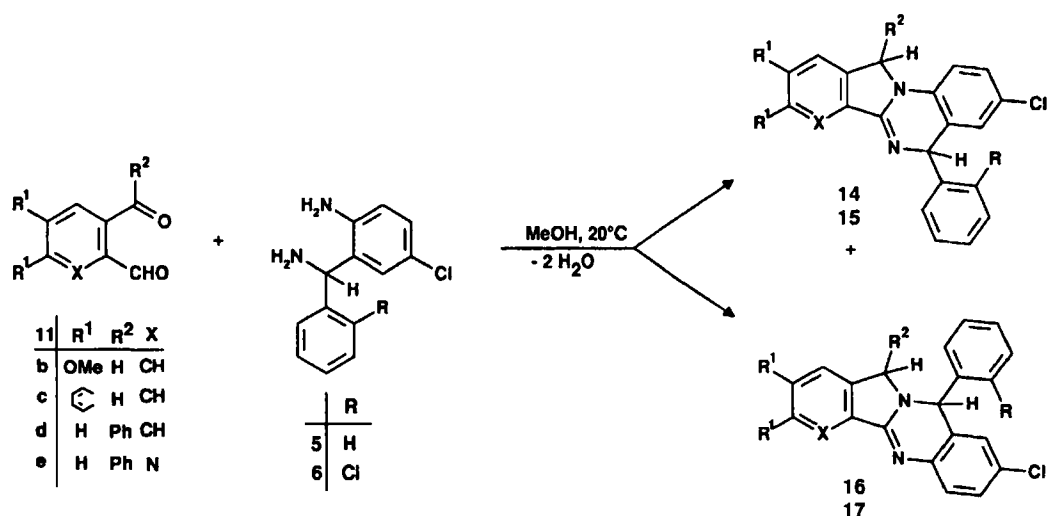
Im Falle der Reaktion des 2-Benzoylbenzaldehyds (**11d**) mit **6** gelang die Isolierung von **15d** und **17d**: Die relative Konfiguration von **15d** folgt aus den NO-Effekten. Ein deutlicher negativer NOE von 2-H bei Einstrahlung auf das Signal von 11-H und umgekehrt, weist auf die lineare Anordnung der Wasserstoffatome an C-11, C-1 und C-2 und damit auf die quasi äquatoriale Lage von 11-H hin. NO-Effekte zwischen 5-H und 2"-H/6"-H bestätigen die "trans" Anordnung der beiden Phenylreste. Eine entsprechende Konfiguration von C-5, d.h. ein senkrecht zur Ebene des Ringsystems stehendes 5-H, wird durch die Kopplung von 5-H mit 4-H ($^4J = 1.5 \text{ Hz}$) und 2-H ($^6J = 0.5 \text{ Hz}$) bestätigt. Die relative cis-Kon-

figuration von 10-H und 12-H in **17d** läßt sich aus dem beobachteten positiven NOE ableiten.

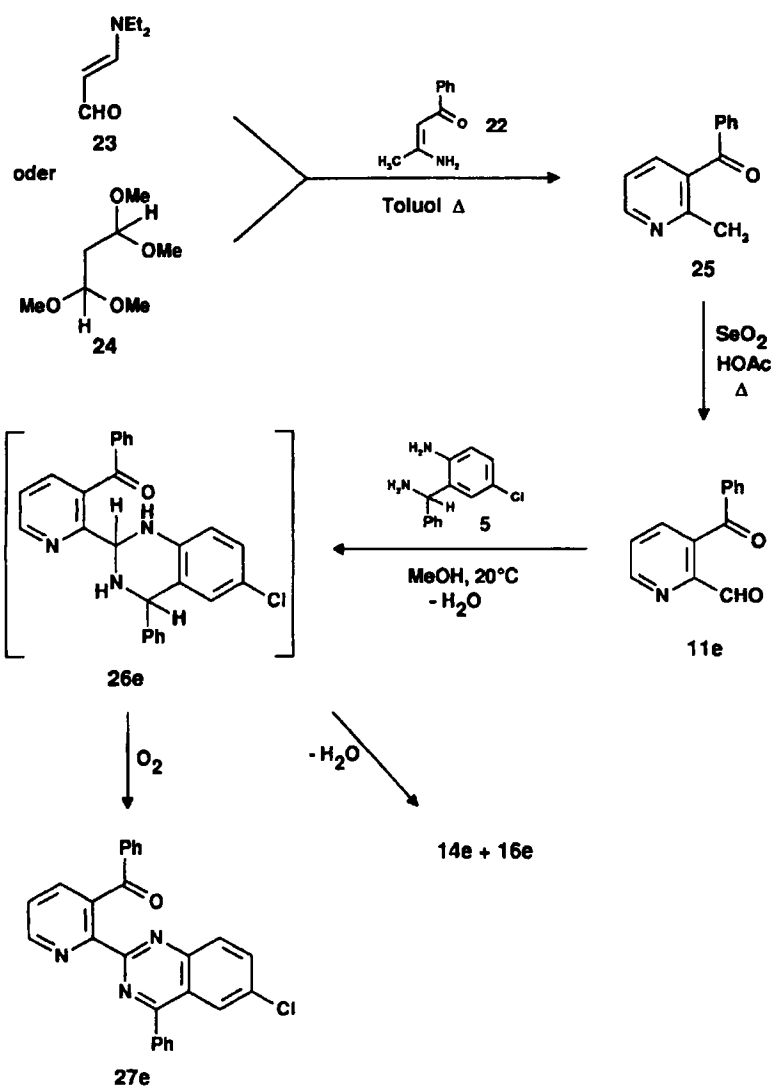
Der neue 3-Benzoylpyridin-2-carbaldehyd (**11e**) konnte ausgehend vom Enamin **22** hergestellt werden. Zunächst wurde **22** mit β -Diethylaminoacrolein (**23**) oder alternativ mit 1,1,3,3-Tetramethoxypropan (**24**) in verbesserter Ausbeute zum bekannten 3-Benzoyl-2-picolin (**25**)¹¹⁾ umgesetzt. Das ölige **25** konnte zur leichteren Handhabung als festes Hydrobromid (**25-HBr**), ausgefällt werden. Die aktivierte Methylgruppe in **25** ließ sich mit SeO_2 in Eisessig zu **11e** oxidieren.

Bei der Umsetzung von **11e** mit **5** wurde aus dem Reaktionsgemisch neben den fluoreszierenden Verbindungen **14e** und **16e** noch ein weiteres, nicht fluoreszierendes Produkt **27e** isoliert. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte, daß nur aromatische bzw. heteroaromatische H-Atome vorhanden sind. Dieser Befund wurde auch durch das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum gestützt. Bei $\delta = 195.2 \text{ ppm}$ fand sich ein Signal für eine Carbonylgruppe, die offensichtlich an der Reaktion nicht teilgenommen hatte. Anhand der vorliegenden spektroskopischen Daten kann dem nicht fluoreszierenden Reaktionsprodukt **27e** eine Chinazolinstruktur zugeordnet werden. Das Entstehen von **27e** läßt sich plausibel durch Oxidation des Zwischenproduktes **26e** an der Luft erklären. Die Existenz von **27e** kann als Hinweis gedeutet werden, daß die Entstehung der Fluoreszenzprodukte **14e** und **16e** über das N,N-Acetal **26e** verläuft.

Auf der Basis dieser Untersuchungen konnte für Oxazepam (**1**) und Lorazepam (**2**) (Reinsubstanzen und Tabletten) ein hochspezifischer, qualitativer Fluoreszenznachweis auf der DC-Platte entwickelt werden. Hierzu wurde der Wirk-



Schema 2



Schema 3

stoff aus der Tablette per CH_2Cl_2 -Extraktion isoliert und durch Erhitzen in ethanolischer NaOH umgelagert. Nach Zugabe von NaOH konz. und Ethylenglycol erhitzte man unter Rückfluß, wobei es zur Freisetzung der 1,3-Diamine **5** bzw. **6** kam. **5** bzw. **6** ließen sich dc nach Besprühen mit den o-Dicarbonylverbindungen **11a–e** durch eine charakteristische Fluoreszenz (Anregungswellenlänge $\lambda = 366 \text{ nm}$: mit **11a–d**: hellblaue Fl. mit **11e**: grünblaue Fl.) nachweisen. Um die hohe Strukturspezifität dieser Detektion zu dokumentieren, wurden die primären Amine Anilin und Benzylamin, sowie Arzneistoffe mit einer primären Aminogruppe, wie Benzocain, Sulfanilamid und Mafenid nach DC-Entwicklung mit den o-Dicarbonylverbindungen **11a–e** besprüht. In keinem Falle trat eine Fluoreszenz auf; auch ein Erhitzen der DC-Folie auf der Heizplatte (80°C) brachte keine Fluoreszenz zu Tage.

Mit der vorgestellten Methode lassen sich pro Chromatogramm-Zone noch ca. 25 ng Oxazepam (**1**) bzw. Lorazepam (**2**) über die 1,3-Diamine **5** bzw. **6** nachweisen.

Eine primär-sekundäre 1,3-Diaminstruktur findet man im Sekretolytikum Ambroxol. Dieser Arzneistoff zeigte nach DC-Entwicklung, Besprühen mit den o-Dicarbonylverbindungen **11a–e** und Erhitzen auf der Heizplatte eine charakteristische hellblaue Fluoreszenz. Über die Struktur der Umsetzungsprodukte von Ambroxol mit Phthalaldehyd (**11a**) wird demnächst berichtet.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp.: Büchi 530 (nicht corr.) FT-IR: Perkin-Elmer 1740.–UV: Perkin-Elmer Lambda 5.– ^1H -NMR und ^{13}C -NMR: Bruker AM 360; Bruker AC 250; Jeol FX 90 Q (Standard: TMS).–EI-MS: Finnigan MAT TSQ 70.–Hochauflöste MS: Varian MAT 311 Abzw. Varian MAT 312.–Elementaranalyse: Heraeus CHN-Rapid.–MPLC: Pumpe Büchi 688 mit Säulen 28147 und 17983.–Kieselgel für MPLC: Kieselgel 60 Macherey Nagel & Co.

2-Amino-5-chlorbenzhydrylamin (**5**)

Variante A: 1.0 g (3.5 mmol) Oxazepam (**1**) und 100 g (1.5 mol) Zinkpulver werden in 300 ml 6 N HCl unter Rühren 4 h im Wasserbad erhitzt. Das Zinkpulver wird abfiltriert, 2× mit je 50 ml CHCl_3 gewaschen und die wässr. Phase mit 4 N NaOH auf pH 8–9 eingestellt. Nach Extraktion mit CHCl_3 trocknet man die org. Phase mit MgSO_4 und engt i. Vak. ein. Die Isolierung erfolgt per präp. DC an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5).

Variante B: 3.0 g (10.5 mmol) **18**^{7a)} werden in 300 ml 5 N HCl suspendiert und unter Rühren 4 h im siedenden W. bad erhitzt. Nach Abkühlen stellt man mit 4 N NaOH auf pH 8–9 ein und extrahiert 3× mit je 50 ml CHCl_3 . Nach Trocknen mit MgSO_4 und Einengen i. Vak. wird der Rückstand per MPLC an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5) gereinigt.

Variante C: 3.0 g (10.5 mmol) **20**^{7a)} werden mit 20 ml Ethylenglycol und 20 ml konz. NaOH-Lösung 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen verdünnt man mit 20 ml H_2O und extrahiert 3× mit je 20 ml CH_2Cl_2 , trocknet mit MgSO_4 und engt i. Vak. ein. Isolierung erfolgt per MPLC wie unter **Var. B.**–**Var. B:** Ausb. 780 mg (26%) **Var. C:** 900 mg (30%) viskoses, beiges Öl¹²⁾; nach längerem Stehenlassen beiges Pulver.–Schmp. $37\text{--}38^\circ\text{C}$.– $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ (232.7).–IR (KBr): 3464, 3364, 3324, 3298 (NH_2), 3063, 3027 (Ar.), 2920, 2849 (CH), 1628, 1574, 1487 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$, NH_2).–UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 246.1 (4.14), 300.7 nm (3.54).– ^1H -NMR (89.55 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.80 (br s, 2H, $\text{NH}_{2\text{aromat.}}$, mit D_2O austauschbar), 6.60 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 1.0 Hz, 3-H), 6.85–7.10 (m, 2H, 4-H, 6-H), 7.20–7.50 (m, 5H, 2'-H – 6'-H).–MS (70 eV): m/z (%) = 234/232 (5/16, M^{++}), 216/214 (35/100, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^{++}$).

2-Amino-5-chlorbenzhydrylamin-dihydrochlorid (**5** · 2 HCl)

0.9 g (3.15 mmol) **5** werden in 20 ml Et_2O gelöst, unter Eiskühlung wird 1 h HCl-Gas eingeleitet. Das ausgefallene farblose Salz wird abgesaugt, 10× mit je 5 ml Et_2O gewaschen und i. Vak. getrocknet.–Ausb. 1.1 g (94%) farbloses, amorphes Pulver.–Schmp. $194\text{--}195^\circ\text{C}$.– $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2$ (305.65) Ber. C 51.1 H 5.30 N 9.2 Gef. C 51.4 H 5.11 N 9.1.

2-Amino-2',5'-dichlorbenzhydrylamin (**6**)

Darstellung analog **5** aus 3.0 g (9.3 mmol) **19** nach **Var. B** bzw. aus 3.0 g (9.3 mmol) **21** nach **Var. C**. MPLC an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 993:7). Ausb. **Var. B:** 750 mg (25%) **Var. C:** 820 mg (27%) farbloses amorphes Pulver.–Schmp. $57\text{--}58^\circ\text{C}$.– $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (267.16) Ber. C 58.4 H 4.53 N 10.5 Gef. C 58.5 H 4.70 N 10.2.–IR (CHCl_3): 3463, 3398, 3314 (NH_2), 3013 (Ar), 1624 cm^{-1} (NH_2).–UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 205.8 (4.45), 245.1 (3.85), 301.6 nm (3.29).– ^1H -NMR (250.14 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.35 (br s, 2H, NH_2), 5.27 (s, 1H, Methin-H), 5.40 (br s, 2H, NH_2), 6.41 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 6-H), 6.68 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 3-H), 6.95 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz, 4-H), 7.46–7.28 (m, 3H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.73 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, 2Hz, 3'-H).–MS (70 eV): m/z (%) = 270/268/266 (18/13, M^{++}), 214 (100).

3-Benzoylpyridin-2-carbaldehyd (**11e**)

2.0 g (10 mmol) **25** und 2.2 g (20 mmol) fein zermörstertes SeO_2 werden in 60 ml HOAc 3 h unter N_2 -Atmosphäre und Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird filtriert und mit ges. Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert. Dann extrahiert man 3× mit je 50 ml Et_2O und wäscht die organ. Phase 2× mit Na_2CO_3 -Lösung und 3× mit H_2O . Nach Zusatz von Aktivkohle wird 1 h mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Aufarbeitung **Variante A:** Das Rohprodukt wird per MPLC an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ 85:15) gereinigt. **Variante B:** Das ölige Rohprodukt lagert man zur Kristallisation 24 h bei 4°C ; die Kristalle werden mit viel Petrolether und 1× mit wenig Petrolether/ Et_2O (70:30) gewaschen.–Ausb. **Var. A:** 0.88 g (41%) **Var. B:** 1.28 g (60%) farblose Kristallnadeln.–Schmp. 110°C (Petrolether/ Et_2O).– $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$ (211.02) Ber. C 73.9 H 4.30 N 6.6 Gef. C 73.2 H 4.35 N 6.6.–IR (CHCl_3): 3063 (Ar), 2859 (CH), 1698 ($\text{C}=\text{O}$), 1596–1561 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).–UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 205.0 (4.33), 250.2 (3.97); Säureshift 256.5 nm (4.05).– ^1H -NMR (89.55 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.36–7.97 (m, 7H, 4-H, 5-H, 2'-H – 6'-H), 8.93 (dd, 1H, J = 4.5 Hz, 2 Hz, 6-H), 10.03 (s, 1H, CHO).– ^{13}C -NMR (22.55 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 126.8 (C-5), 128.7 (C-2'/C-6'), 129.3 (C-3'/C-5'), 133.6 (C-4'), 136.0/136.5/136.6 (C-3/C-4/C-1'), 150.5/150.6 (C-2/C-6), 191.9 (CHO), 194.8 ($\text{C}=\text{O}$).–MS (70 eV): m/z (%) = 211 (99, M^{++}), 182 (83, $[\text{M}-\text{CHO}]^{++}$), 77 (100, $\text{C}_6\text{H}_5^{++}$).

3-Chlor-8,9-dimethoxy-5-phenyl-5,11-dihydroisindolo[2,1-a]chinazolin (**14b**)

233 mg (1.0 mmol) **5** werden in 15 ml MeOH gelöst und unter Rühren mit 194 mg (1.0 mmol) **11b** in 20 ml MeOH versetzt. Es wird unter N_2 und Lichtausschluß 3 h bei 20°C gerührt. Dann engt man i. Vak. nach Spülen mit N_2 auf 1/3 des Volumens ein, und läßt bei -18°C stehen. Nach Kristallisation wird abgesaugt und der Niederschlag an Kieselgel per MPLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99:1) getrennt.–Ausb. 27 mg (7%) farbloses, amorphes Pulver.–Schmp. $169\text{--}171^\circ\text{C}$.– $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (390.65).–IR (KBr): 3086 (Ar), 2967, 2942, 2841 (CH, CH_2), 1621–1504 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$).–UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 265.2 (4.19), 307.0 (4.21); Säureshift 235.2 (4.44), 278.8 (4.05), 330.6 nm (4.26).– ^1H -NMR (250.14 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.91 (s, 3H, 9-OCH₃), 3.95 (s, 3H, 8-OCH₃), 4.66 (d, 1H, J = 15 Hz, 11a-H), 4.75 (d, 1H, J = 15 Hz, 11b-H), 5.89 (s, 1H, 5-H), 6.68 (d, 1H, J = 9 Hz, 1-H), 6.94 (s, 2H, 7-H, 10-H), 7.15 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.20–7.40 (m, 6H, 4-H, 2'-H – 6'-H).–MS (70 eV): m/z (%) = 392/390 (5/16, M^{++}), 315/313 (35/100, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^{++}$).

3-Chlor-5-phenyl-5,13-dihydrobenzo[5,6]isoidolo[2,1-a]chinazolin (**14c**)

Darstellung analog **14b** aus 78 mg (0.33 mmol) **5** und 61 mg (0.33 mmol) **11c**. MPLC (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 96:14).–Ausb. 9 mg (9%) farbloses, amorphes Pulver.–Schmp. $234\text{--}237^\circ\text{C}$.– $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$ Ber. 380.1080 Gef. 380.1081, Fragment $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_2$ Ber. 303.0689 Gef. 303.0688.–IR (CHCl_3): 3064 (Ar), 2922, 2858 (CH, CH_2), 1667–1498 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$).–UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 240.0 (4.52), 251.3 (4.54), 288.0 (3.78), 300.7

(3.88); Säureshift 256.0 (4.36), 306.7 nm (3.90).— $^1\text{H-NMR}$ (250.14 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.02 (s, 1H, 13-CH₂), 6.03 (s, 1H, 5-H), 6.87 (d, 1-H, J = 8.5 Hz, 1H), 7.0 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 4-H), 7.22–7.42 (m, 6H, 2-H, 2'-H – 6'-H), 7.49–7.62 (m, 2H, 9-H, 10-H), 7.88–8.01 (m, 3H, 8-H, 11-H, 12-H), 8.70 (br s, 1H, 7-H).— MS (70 eV): m/z (%) = 382/380 (5/14, M^{+}), 305/303 (35/100, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^{+}$).

(5SR,11RS)-3-Chlor-5,11-diphenyl-5,11-dihydroisindolo[2,1-a]-chinazolin (**14d**)

Darstellung analog **14b** aus 117 mg (0.5 mmol) **5** und 105 mg (0.5 mmol) **11d**. MPLC (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99:1).— Ausb. 27 mg (14%) farblose Kristalle.— Schmp. 165–167°C ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$).— $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ (406.91).— IR (KBr): 3068, 3017 (Ar), 2971, 2938 (CH), 1619–1490 cm^{-1} (C=N, C=C).— UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 241.6 (4.21), 296.8 (3.69), 310.4 (3.63).— Säureshift 252.4 (4.10), 296.8 (3.69), 320.0 nm (3.66).— $^1\text{H-NMR}$ (360.14 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.88 (s, 1H, 11-H), 6.03 (s, 1H, 5-H), 6.57 (d, 1H, J = 9 Hz, 1-H), 7.02 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.13 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 4-H), 7.20–7.45 (m, 13H, 8-H, 9-H, 10-H, 2'-H – 6'-H, 2''-H – 6''-H), 7.93–7.97 (m, 1H, 7-H).— MS (70 eV): m/z (%) = 408/406 (5/12, M^{+}), 331/329 (34/100, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^{+}$).

(5SR,11RS)-9-Chlor-5,11-diphenyl-5,11-dihydropyrido[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]chinazolin (**14e**)

Darstellung analog **14b** aus 78 mg (0.33 mmol) **5** und 70 mg (0.33 mmol) **11e**. MPLC (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 98:2).— Ausb. 20 mg (18%) beiges, amorphes Pulver.— Schmp. 142–144°C. — $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ Ber. 407.1189 Gef. 407.1188. — IR (CHCl_3): 3013 (Ar), 2992, 2915 (CH), 1667–1490 cm^{-1} (C=N, C=C).— UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 230.0 (4.17), 279.5 (3.96), 290.0 (3.91), 310.0 nm (sh, 3.71).— $^1\text{H-NMR}$ (360.14 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.89 (s, 1H, 5-H), 6.13 (s, 1H, 11-H), 6.57 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 7-H), 7.05 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz, 8-H), 7.13 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 10-H), 7.21–7.45 (m, 11H, 3-H, 2'-H – 6'-H, 2''-H – 6''-H), 7.54 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz, 4-H), 8.71 (dd, 1H, J = 5 Hz, 2 Hz, 2-H).— MS (70 eV): m/z (%) = 409/407 (10/30, M^{+}), 332/330 (38/100, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^{+}$).

3-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-8,9-dimethoxy-5,11-dihydroisindolo[2,1-a]-chinazolin (**15b**)

Darstellung analog **14b** aus 88 mg (0.33 mmol) **6** und 65 mg (0.33 mmol) **11b**. MPLC (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99:5).— Ausb. 21 mg (14%) farbloses, amorphes Pulver.— Schmp. 215–218°C. — $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (365.25).— IR (KBr) 3031 (Ar), 2972, 2854 (CH, CH₂, OCH₃), 1632–1487 cm^{-1} (C=C, C=N).— UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 225.6 (3.99), 264.3 (4.12), 308.9 (4.22), 328.2 (sh, 4.10); Säureshift 280.5 (3.98), 328.9 nm (4.20).— $^1\text{H-NMR}$ (360.14 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.92 (s, 3H, 9-OCH₃), 3.97 (s, 3H, 8-OCH₃), 4.75 (s, 2H, 11-CH₂), 6.44 (s, 1H, 5-H), 6.70 (d, 1H, J = 9 Hz, 1-H, 6.91 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, 1 Hz, 4-H), 6.97 (s, 1H, 10-H), 7.17 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2.5 Hz, 2-H), 7.20–7.43 (m, 5H, 7-H, 3'-H – 6'-H).— MS (70 eV): m/z (%) = 428/426/424 (3/8/16; M^{+}), 315/313 (33/100; $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}]^{+}$).

(5RS,11RS)-3-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-11-phenyl-5,11-dihydroisindolo[2,1-a]chinazolin (**15d**)

Darstellung analog **14b** aus 88 mg (0.33 mmol) **6** und 69 mg (0.33 mmol) **11d**. MPLC (Kieselgel, CHCl_3).— Ausb. 19 mg (16%) farbloses, amorphes Pulver.— Schmp. 230–232°C. — $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$ Ber. 440.0845 Gef. 440.0845, Fragment $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_2$ Ber. 329.0845 Gef. 329.0844. — IR (KBr): 3032, 3010 (Ar), 1668–1486 cm^{-1} (C=C, C=N).— UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 242.0 (4.36), 332.9 nm (3.78).— $^1\text{H-NMR}$ (360.14 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): δ (ppm) = 6.16 (s, 1H, 11-H), 6.62 (s, 1H, 5-H), 6.83 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 1-H), 6.87 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, 1 Hz, 4-H), 7.11 (ddd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz, 1 Hz, 2-H), 7.27 (ddd, 1H, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 2 Hz, 4'-H), 7.30–7.33 (m, 1H, 10-H), 7.35–7.47 (m, 6H, 8-H, 9-H, 5'-H, 3''-H – 5''-H), 7.51 (dd, 1H, J = 8 Hz, 1.5 Hz, 3'-H), 7.62 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.86 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, 2 Hz, 6'-H), 8.11–8.16 (m, 1H, 7-H).— MS (70 eV): m/z (%) = 444/442/440 (<1/5/6, M^{+}), 331/329 (30/100, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}]^{+}$).

2-Chlor-12-phenyl-10,12-dihydroisindolo[1,2-b]chinazolin (**16a**)

Darstellung analog **14b** aus 238 mg (1.0 mmol) **5** und 134 mg (1.0 mmol) **11a**. MPLC (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 98:2).— Ausb. 119 mg (36%) farbloses, Pulver.— Schmp. 195–197°C. — $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$ (330.1) Ber. C 76.4 H 4.58 N 8.5 Gef. C 76.2 H 4.29 N 8.6. — IR (KBr): 3053, 3020 (Ar), 2919, 2899 (CH, CH₂), 1663–1580 cm^{-1} (C=N, C=C).— UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 243.5 (4.44), 323.6 (sh, 4.0), 338.1 (4.08), 354.4 (4.0), 372.6 (3.64); Säureshift 254.1 (4.31), 315.5 nm (3.98).— $^1\text{H-NMR}$ (250.14 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.18 (d, 1H, J = 17 Hz, 10_a-H), 4.28 (d, 1H, J = 17 Hz, 10_b-H), 5.88 (s, 1H, 12-H), 6.75 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 1-H), 7.16 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz, 3-H), 7.24–7.50 (m, 9H, 4-H, 7-H, 8-H, 9-H, 2'-H – 6'-H), 8.05 (d, 1H, J = 7.5 Hz, 6-H).— MS (70 eV): m/z (%) = 332/330 (8/22, M^{+}), 255/253 (33/100, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^{+}$).

2-Chlor-7,8-dimethoxy-12-phenyl-10,12-dihydroisindolo[1,2-b]-chinazolin (**16b**)

Isolierung als weiterer Bestandteil der Reaktion **11b** und **5**.— Ausb. 109 mg (28%) farbloses Pulver.— Schmp. 180–183°C. — $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (390.7) Ber. C 70.7 H 4.90 N 7.2 Gef. C 69.1 H 5.20 N 6.9. — IR (KBr): 3078 (Ar), 2963, 2937 (CH, CH₂), 1620–1501 cm^{-1} (C=N, C=C).— UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 229.7 (4.23), 272.6 (3.77), 306.8 (sh, 3.79), 321.2 (sh, 3.87), 334.7 (3.95), 349.0 (3.88), 364.4 (sh, 3.52); Säureshift 233.4 (4.14), 326.4 nm (4.07).— $^1\text{H-NMR}$ (360.14 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.89 (s, 3H, 8-OCH₃), 3.99 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.09 (d, 1H, J = 17 Hz, 10_a-H), 4.19 (d, 1H, J = 17 Hz, 10_b-H), 5.84 (s, 1H, 12-H), 6.74 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, 0.5 Hz, 1-H), 6.81 (s, 1H, 9-H), 7.15 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz, 3-H), 7.24 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 4-H), 7.27–7.38 (m, 5H, 2'-H – 6'-H), 7.49 (s, 1H, 6-H).— $^{13}\text{C-NMR}$ (90.55 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 52.4 (C-10), 56.1/56.3 (2 $\times$ OMe), 61.4 (C-12), 104.7/104.8 (C-6/C-9), 125.1/125.8/126.0 (C-2/C-5b/C-12a), 127.2, 127.6 (C-2'/C-6'), 128.5, 128.5, 129.1 (C-3'/C-5'), 133.9 (C-9a), 141.3/142.2 (C-1'/C-4a), 149.8 (C-7), 152.3 (C-8), 157.7 (C-5a).— MS (70 eV): m/z (%) = 392/390 (13/39, M^{+}), 315/313 (33/100, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^{+}$).

2-Chlor-14-phenyl-12,14-dihydrobenzo[5,6]isindolo[1,2-b]chinazolin (**16c**)

Isolierung als weiterer Bestandteil der Reaktion von **11c** und **5**.— Ausb. 14 mg (14%) beiges Pulver.— Schmp. 249–252°C. — $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$ Ber. 380.1080 Gef. 380.1079. — IR (KBr): 3057, 3026 (Ar) 2923, 2851 (CH, CH₂), 1643–1475 cm^{-1} (C=N, C=C).— UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 210.8 (4.53), 238.6 (4.94), 252.4 (4.48), 276.8 (sh, 4.03), 286.8 (4.06), 296.0 (sh, 3.98), 318.0 (sh, 3.76), 335.3 (3.81), 351.6 (sh, 3.75), 369.0 (sh, 3.65); Säureshift 258.8 (4.44), 305.0 nm (4.07).— $^1\text{H-NMR}$ (250.14 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.29 (d, 1H, J = 16.5 Hz, 12a-H), 4.43 (d, 1H, J = 16.5 Hz, 12b-H), 5.92 (s, 1H, 14-H), 6.77 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 1-H), 7.18 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz, 3-H), 7.31 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 4-H), 7.34–7.39 (m, 5H, 2'-H – 6'-H), 7.50–7.69 (m, 3H, 7-H, 8-H, 9-H), 7.75–7.86 (m, 2H, 10-H, 11-H), 8.59 (s, 1H, 6-H).— MS (70 eV): m/z (%) = 382/380 (8/22, M^{+}), 305/303 (33/100, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^{+}$).

(10SR,12RS)-2-Chlor-10,12-diphenyl-10,12-dihydroisindolo[1,2-b]-chinazolin (**16d**)

Darstellung analog **14b** aus 117 mg (0.5 mmol) **5** und 105 mg (0.5 mmol) **11d**.— Ausb. 54 mg (29%) farblose Kristalle.— Schmp. 175–177°C ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$).— $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ (406.9) Ber. C 79.6 H 4.71 N 6.8 Gef. C 79.4 H 5.0 N 6.8. — IR (KBr): 3034 (Ar), 2922, 2850 (CH), 1626–1494 cm^{-1} (C=N, C=C).— UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 245.0 (4.25), 325.0 (sh, 3.88), 338.1 (3.97), 350.0 (sh, 3.90), 371.4 (sh, 3.54); Säureshift 257.2 (4.13), 313.6 nm (3.92).— $^1\text{H-NMR}$ (360.14 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.33 (s, 1H, 10-H), 5.77 (s, 1H, 12-H), 6.55 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, 1 Hz, 1-H), 6.68 (br s, 2H, 2''-H, 6''-H), 6.86–7.00 (m, 9H, 9-H, 2'-H – 6'-H, 3''-H – 5''-H), 7.17 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2.5 Hz, 3-H), 7.31 (d, 1H, J = 8 Hz, 4-H), 7.42 (ddd, 1H, J = 7.5 Hz, 6 Hz, 1.5 Hz, 8-H), 7.49 (ddd, 1H, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 1.5 Hz, 7-H), 8.11 (br d, 1H, J = 7.5 Hz, 6-H).— MS (70 eV): m/z (%) = 408/406 (6/20, M^{+}), 331/329 (31/100, $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^{+}$), 292(7), 252(6), 165(7), 43(10).

(5SR,7RS)-9-Chlor-5,7-diphenyl-5,7-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrrolo-[2,1-b]chinazolin (16e)

Isolierung als weiterer Bestandteil der Reaktion von 11e und 5.– Ausb. 26 mg (23%) beiges Pulver.– Schmp. 154–157 °C.– C₂₆H₁₈ClN₃ Ber. 407.1189 Gef. 407.1188.– IR (CHCl₃): 3024 (Ar), 2980 (CH), 1669–1484 cm⁻¹ (C=N, C=C).– UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 249.5 (4.41), 328.0 (3.81), 370.0 nm (sh, 3.46).– ¹H-NMR (360.14 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.26 (s, 1H, 5-H), 5.60 (s, 1H, 7-H), 6.72 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 8-H), 7.11–7.43 (m, 13H, 3-H, 10-H, 11-H, 2'-H–6'-H, 2''-H–6''-H), 7.48 (br d, 1H, J = 8.5 Hz, 4-H), 8.77 (dd, 1H, J = 5 Hz, 2H, 2-H).– MS (70 eV): m/z (%) = 409/407 (27/84, M⁺), 332/330 (42/100 [M – C₆H₅]⁺).

2-Chlor-12-(2-chlorphenyl)-10,12-dihydroisindolo[1,2-b]chinazolin (17a)

Darstellung analog 14b aus 88 mg (0.33 mmol) 6 und 44 mg (0.33 mmol) 11a. MPLC (Kieselgel, CHCl₃/MeOH 99:1).– Ausb. 40 mg (33%) farbloses Pulver.– Schmp. 195–198 °C.– C₂₁H₁₄Cl₂N₂ Ber. 364.0534 Gef. 364.0533, Fragment C₁₅H₁₀ClN₂ Ber. 253.0532 Gef. 253.0532.– IR (KBr): 3051, 3008 (Ar), 2862, 2830 (CH, CH₂), 1631–1474 cm⁻¹ (C=C, C=N).– UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 242.7 (4.51), 326.6 (sh, 4.03), 338.7 (4.12), 353.0 (4.05), 371.2 (sh, 3.69); Säureshift 254.3 (4.38), 316.3 nm (4.07).– ¹H-NMR (360.14 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.15 (d, 1H, J = 17 Hz, 10_a-H), 4.40 (d, 1H, J = 17 Hz, 10_b-H), 6.60 (br s, 1H, 12-H), 6.85 (d, 1H, J = 2 Hz, 1-H), 7.17–7.51 (m, 9H, 3-H, 4-H, 7-H–9-H, 3'-H–6'-H), 8.05 (d, 1H, J = 7.5 Hz, 6-H).– MS (70 eV): m/z (%) = 368/366/364 (<1/5/7, M⁺), 255/253 (30/100, [M – C₆H₄Cl]⁺).

2-Chlor-12-(2-chlorphenyl)-7,8-dimethoxy-10,12-dihydroisindolo-[1,2-b]chinazolin (17b)

Isolierung als weiterer Bestandteil der Reaktion von 11b und 6.– Ausb. 32 mg (23%) farbloses Pulver.– Schmp. 230–232 °C.: C₂₃H₁₈Cl₂N₂O₂ Ber. 424.0745 Gef. 424.0744, Fragment C₁₇H₁₄ClN₂O₂ Ber. 313.0744 Gef. 313.0744.– IR (KBr): 3021 (Ar), 2965, 2940, 2840 (CH, CH₂, OCH₃), 1622–1476 cm⁻¹ (C=C, C=N).– UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 229.8 (4.38), 272.4 (3.97), 307.4 (3.98), 321.0 (4.02), 335.0 (4.08), 349.4 (4.01), 365.4 (sh, 3.68); Säureshift 233.7 (4.34), 327.2 nm (4.21).– ¹H-NMR (250.14 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.90 (s, 3H, 8-OCH₃), 3.99 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.09 (d, 1H, J = 17 Hz, 10_a-H), 4.33 (d, 1H, J = 17 Hz, 10_b-H), 6.57 (br s, 1H, 12-H), 6.85 (br s, 2H, 1-H, 9-H), 7.17–7.43 (m, 6H, 3-H, 4-H, 3'-H–6'-H), 7.50 (br s, 1H, 6-H).– MS (70 eV): m/z (%) = 428/426/424 (3/15/23, M⁺), 315/313 (43/100, [M – C₆H₄Cl]⁺).

2-Chlor-14-(2-chlorphenyl)-12,14-dihydrobenzo[5,6]isindolo-[1,2-b]chinazolin (17c)

Darstellung analog 14b aus 88 mg (0.33 mmol) 6 und 61 mg (0.33 mmol) 11c. MPLC (Kieselgel, 1. Cyclohexan/EtOAc 8:2, 2. CHCl₃).– Ausb. 31 mg (21%) farbloses Pulver.– Schmp. 226–228 °C.– C₂₅H₁₆Cl₂N₂ Ber. 414.0690 Gef. 414.0690, Fragment C₁₉H₁₂ClN₂ Ber. 303.0688 Gef. 303.0687.– IR (CHCl₃): 3058 (Ar), 1625–1476 cm⁻¹ (C=C, C=N).– UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 253.4 (4.82), 275.9 (4.20), 287.4 (4.24), 298.7 (4.16), 335.0 (4.10), 353.1 (4.11), 368.4 (4.04), 390.0 (sh, 3.73); Säureshift 260.4 (4.79), 306.0 nm (4.34).– ¹H-NMR (250.14 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.25 (d, 1H, J = 16 Hz, 12_a-H), 4.48 (d, 1H, J = 16 Hz, 12_b-H), 6.55 (br s, 1H, 14-H), 6.63 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 1-H), 7.15–7.56 (m, 8H, 3-H, 4-H, 8-H, 9-H, 3'-H–6'-H), 7.74 (s, 1H, 11-H), 7.82 (d, 1H, J = 8 Hz, 10-H), 8.0 (d, 1H, J = 8 Hz, 7-H), 8.55 (s, 1H, 6-H).– MS (70 eV): m/z (%) = 418/416/414 (<1/4/6, M⁺), 305/303 (32/100, [M – C₆H₄Cl]⁺).

(10SR,12SR)-2-Chlor-12-(2-chlorphenyl)-10-phenyl-10,12-dihydroisindolo[1,2-b]chinazolin (17d)

Darstellung analog 15d aus 88 mg (0.33 mmol) 6 und 69 mg (0.33 mmol) 11d.– Ausb. 27 mg (23%) farblose Kristalle.– Schmp. 154–156 °C (MeOH).– C₂₇H₁₈Cl₂N₂ Ber. 440.0845 Gef. 440.0844.– IR (CHCl₃): 2958, 2863 (CH), 1625–1475 cm⁻¹ (C=C, C=N).– UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 244.5 (4.47), 329.0 (4.01), 339.4 (4.08), 349.0 nm (3.99).– ¹H-NMR (360.14 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 4.74 (s, 1H, 10-H), 6.29 (s, 1H, 12-H), 6.30–6.35 (m, 2H, 6.60–6.95 (m, 9H), 6.99 (ddd, 1H, J = 7 Hz, 7 Hz, 1.5 Hz, 8-H), 7.05 (dd, 1H, J

= 8.5 Hz, 2.5 Hz, 3-H) 7.12 (ddd, 1H, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 0.5 Hz, 7-H), 7.57 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 4-H), 8.34 (d, 1H, J = 7.5 Hz, 6-H).– MS (70 eV): m/z (%) = 444/442/440 (2/9/14, M⁺), 331/329 (35/100, [M – C₆H₄Cl]⁺).

(5SR,7RS)-9-Chlor-7-(2-chlorphenyl)-5-phenyl-5,7-dihydropyrido-[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]chinazolin (17e)

Darstellung analog 14b aus 88 mg (0.33 mmol) 6 und 70 mg (0.33 mmol) 11e. MPLC (Kieselgel, 1. CHCl₃, 2. Cyclohexan/EtOAc 8:2).– Ausb. 25 mg (17%) farbloses Pulver.– Schmp. 205–208 °C.– C₂₆H₁₇Cl₂N₃ Ber. 441.0799 Gef. 441.0800, Fragment C₂₀H₁₃ClN₃ Ber. 330.0798 Gef. 330.0798.– IR (CHCl₃): 3030 (Ar), 2979 (CH), 1667–1489 cm⁻¹ (C=C, C=N).– UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 243.5 (4.59), 330.0 (3.96), 340.0 (sh, 3.96), 365.0 nm (sh, 3.64).– ¹H-NMR (250.14 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.22 (s, 1H, 5-H), 6.22 (br s, 1H, 7-H), 6.81 (br s, 1H, 8-H), 7.05–7.50 (m, 13H, 3-H, 4-H, 10-H, 11-H, 2'-H–6'-H, 3''-H–6''-H), 8.80 (dd, 1H, J = 5 Hz, 1.5 Hz, 2-H).– MS (70 eV): m/z (%) = 445/443/441 (<1/11/13, M⁺), 332/330 (36/100, [M – C₆H₄Cl]⁺).

3-Benzoyl-2-picolin (25)

Variante A: 3.2 g (25 mmol) 23¹³⁾ und 4.0 g (25 mmol) 22¹⁴⁾ werden in 60 ml HOAc gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen extrahiert man den Rückstand 3× mit je 50 ml Et₂O. Die organ. Phase wird 3× mit je 50 ml 2N HCl ausgeschüttelt, die vereinigte wäßrige Phase mit gesätt. Na₂CO₃-Lösung alkalisiert (pH-Wert ca. 8–10) und 3× mit je 50 ml Et₂O reextrahiert. Die Et₂O-Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, eingedunstet und der Rückstand sc (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt. Variante B: 4.1 g (25 mmol) 24 und 4 g (25 mmol) 22¹⁴⁾ werden in 60 ml HOAc gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung und SC wie Var. A.– Ausb. Var. A: 1.2 g (25%), Var. B: 1.4 g (29%) hellgelbes Öl. Sdp. 138–140 °C (6 mm Hg) 165 °C (10 mm Hg)¹¹⁾.– C₁₃H₁₁NO (197.22).– IR (CHCl₃): 3054, 3030 (Ar), 2975 (CH₃), 1667 (C=O), 1599–1570 cm⁻¹ (C=C).– ¹H-NMR (89.55 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.54 (s, 3H, CH₃), 7.22 (dd, 1H, J = 8 Hz, 5 Hz, 5-H), 7.37–7.69 (m, 5H, 2'-H–6'-H), 7.80 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz, 4-H), 8.63 (dd, 1H, J = 5 Hz, 2 Hz, 6-H).– ¹³C-NMR (22.55 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 23.3 (CH₃), 120.2 (C-5), 128.7 (C-2'/C-6'), 129.9 (C-3'/C-5'), 133.6 (C-4'), 134.1 (C-3), 135.9 (C-4), 137.2 (C-1'), 150.4 (C-6), 156.6 (C-2), 196.8 (C=O).– MS (70 eV): m/z (%) = 197 (67, M⁺), 196 (100, [M – 1]⁺).

3-Benzoyl-2-picolin-hydrobromid (25-HBr)

1.0 g 25 werden in 20 ml Et₂O gelöst und langsam mit 25 Tr. 48 proz. HBr unter starkem Rühren versetzt. Nach Stehen über Nacht bei 4 °C erfolgt Kristallisation. Die ausgefallene Substanz wird mit wenig Aceton/Et₂O (1:1) gewaschen und i.Vak. getrocknet.– Ausb. 0.57 g (57%) beiges Pulver.– Schmp. 212–214 °C (Et₂O).– C₁₃H₁₂BrNO (278.2) Ber. C 56.1 H 4.35 N 5.0 Gef. C 56.0 H 4.36 N 5.0.

2-(3-Benzoyl-2-pyridyl)-6-chlor-4-phenylchinazolin (27e)

Nebenprodukt bei der Darstellung von 14e ohne Inertgas.– Ausb. 6 mg (5%) farbloses Pulver.– Schmp. 180–182 °C.– C₂₆H₁₆ClN₃O Ber. 421.0982 Gef. 421.0983, Fragment C₂₀H₁₁ClN₃O Ber. 344.0590 Gef. 344.0589.– IR (CHCl₃): 3063, 3030 (Ar), 1712 (C=O), 1669–1558 cm⁻¹ (C=N, C=C).– UV (MeOH): λ_{max} (lgε) = 247.7 (4.47), 275.0 (sh, 4.20), 329.0 nm (sh, 3.78).– ¹H-NMR (360.14 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.14–7.60 (m, 11H, 9-H, 2''-H–6''-H, 2'''-H–6'''-H), 7.80 (dd, 1H, J = 9 Hz, 2.5 Hz, 7-H), 7.91 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, 2 Hz, 4'-H), 8.0 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 5-H), 8.14 (d, 1H, J = 9 Hz, 8-H), 9.05 (dd, 1H, J = 5 Hz, 2 Hz, 6').– ¹³C-NMR (90.55 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 121.9 (C-4a), 123.9 (C-5'), 125.5 (C-5), 127.9/128.5/128.8/129.8 (C-2''/C-3''/C-5''/C-6''/C-2'''/C-3'''/C-5'''/C-6'''), 130.0/131.1/132.2 (C-8/C-4''/C-4'''), 134.6 (C-7), 136.7 (C-4'), 133.8/135.4/137.3 (C-1''/C-1'''/C-3'), 150.1 (C-6), 150.7 (C-6'), 153.2 (C-2'), 157.2/158.2/167.1 (C-2/C-4/C-8a), 195.2 (C=O).– MS (70 eV): m/z (%) = 423/421 (8/22, M⁺), 394/392 (4/15, [M – CO – H]⁺), 346/344 (28/76, [M – C₆H₅]⁺), 316 (7), 280 (8), 177 (6), 151 (6), 127 (9), 105 (67; C₇H₅O⁺), 78 (9), 77 (100; C₆H₅⁺), 51 (27; C₄H₃⁺).

DC-Applikation: Fluoreszenznachweis von Oxazepam (1) und Lorazepam (2)

Methode: Aufsteigende eindimensionale Entwicklung in einer Trogkammer. Kammersättigung ca. 20 min.; Entwicklung bei Raumtemperatur; Postchromatographische Fluoreszenzderivatisierung. **Schicht:** DC Fertigplatte Kieselgel 60 auf Aluminium (Fa. Merck Nr. 1.05554). Schichtdicke 0.2 mm. **Derivatisierungsreagenzien:** 0.1 proz. Lösungen der o-Dicarbonylverbindungen **11a–e** in CH₂Cl₂. **Fließmittel:** CHCl₃/MeOH (9:1). **Laufstrecke:** 9 cm. **Durchführung:** 1/2 Tablette Adumbran® (5 mg Oxazepam (1)) bzw. 1 Tablette Tavor® 2.5 (2.5 mg Lorazepam (2)) wird in 5 ml H₂O suspendiert und die Suspension 3× mit je 3 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organ. Phase trocknet man mit MgSO₄, dekantiert und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 500 µl EtOH und 500 µl 4 N NaOH 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird nach Zugabe von 1 ml Ethylenglykol und 1 ml gesätt. NaOH-Lsg. 2 h weiter unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen verdünnt man mit 2 ml H₂O, extrahiert 3× mit je 2 ml CH₂Cl₂, trocknet über MgSO₄ und füllt in einem 10 ml Meßkölbchen auf. 5 µl dieser Lösungen werden auf die Startlinie der DC-Platte aufgetragen und nach dem DC-Lauf (Rf-Wert 5 0.35; Rf-Wert 6 0.46) jeweils mit einer der Fluoreszenzreagenzien **11a–e** besprüht. Nach Lufttrocknen erscheint jeweils ein hellblau bzw. grünblau fluoreszierender Fleck im UV-Licht (366 nm).

Literatur

- 1 J. Rieder, *Arzneim.-Forsch.*, **1973**, 23, 207–211.
- 2 J. Troschütz, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1981**, 314, 204–209.
- 3 J. Troschütz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 4 J. Troschütz, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1980**, 313, 729–732.
- 5 a) A.R. Escobal, C. Iriando, L.A. Berrueta, B. Gallo, F. Vicente, *J. Chem. Res. Synop.*, **1993**, 304–305.
b) N. De Giovanni, M. Chiarotti, *J. Chromatogr.*, **1988**, 428, 321–329.
c) J.R. Procopio, P.H. Hernandez, L.H. Hernandez, *Analyst (London)*, **1987**, 112, 79–82.
- 6 U.S. Patent 3,370,091 (Erfinder L. Sternbach) Hoffmann-La Roche Inc. (20.2.1968); Chem. Abstr. (1968) 69: 35764.
- 7 a) S.C. Bell, S.J. Childress, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 1691–1695.
b) A. Nudelmann, R.J. McCauly, S.C. Bell, *J. Pharm. Sci.*, **1974**, 63, 1880–1885.
- 8 D. Bhattacharjee, F.D. Popp, *J. Pharm. Sci.*, **1980**, 69, 120–121.
- 9 a) H.D. Perlmutter, P.S. Knapp, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 2350–2351.
b) B.K. Matuszewski, R.S. Given, K. Srinivassachar, R.G. Carlson, T. Higuchi, *Anal. Chem.*, **1967**, 32, 2350–2351.
- 10 W. Metlesics, T. Amon, M. Chaykovsky, V. Toome, L. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2874–2877.
- 11 a) P. Baumgarten, A. Dornow, *Chem. Ber.*, **1939**, 72, 563–566.
b) M.M. Robinson, W.G. Pierson, L. Dorfmann, B.F. Lambert, R.A. Lucas, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 3206–3213.
- 12 M. Knollmüller, *Monatsh. Chem.*, **1970**, 101, 1443.
- 13 S.M. Makin, A.A. Ishmael, V.V. Yastrebov, K.I. Petrov, *Zh. Org. Khim.*, **1971**, 7, 2120–2124; Chem. Abstr. (1972) 76: 13712c.
- 14 a) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2188.
b) P.G. Baraldi, D. Simoni, S. Manfredini, *Synthesis* **1983**, 902–903.

[Ph327]