

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 156–165 (1980)

1,4-Benzodiazepine, 6. Mitt.¹⁾

NMR-Untersuchungen an stereoisomeren 7-Alkyl- und 7-Phenyl-12,13-dimethoxy-5,9,10,14b-tetrahydroisochino-[2,1-d][1,4]-benzodiazepin-7H-6-onen

Tschavdar B. Ivanov, Diana Mondeschka*)**) und Anna Pavlova

Chemisch-Pharmazeutisches Forschungsinstitut, Sofia, und Chemisch-Technologische Hochschule**, Darvenitza, 1156 Sofia, Bulgarien

Eingegangen am 7. Mai 1979

Es wurde die Reduktion von **1a–f** mit Natriumborhydrid, welche zur Darstellung biologisch aktiver Isomere der 7-substituierten 12,13-Dimethoxy-5,9,10,14b-tetrahydroisochino[2,1-d][1,4]-benzodiazepin-7H-6-one **2a–f** führt, studiert. Es wurde gefunden, daß die Größe des Substituenten am C-7 einen großen Einfluß auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion ausübt. Auch der Einfluß der Temperatur und des Reaktionsmediums auf die Entstehung beider Diastereoisomere wurde untersucht. Auf Grund der ¹H-NMR-Spektren und nach den Dreiding-Modellen wird ein Vorschlag für die relative Konfiguration der Diastereoisomere präsentiert.

NMR Studies on Stereoisomeric 7-Alkyl- and 7-Phenyl-12,13-dimethoxy-5,9,10,14b-tetrahydro-7H-isoquino[2,1-d][1,4]-benzodiazepine-6-ones

The reduction of **1a–f** with sodium borohydride leads to the formation of the biologically active isomers of the 7-substituted 12,13-dimethoxy-5,9,10,14b-tetrahydro-7H-isoquino[2,1-d][1,4]-benzodiazepine-6-ones **2a–f**. The size of the substituent at C-7 strongly influences the stereochemical course of the reaction. The influence of the temperature and of the reaction medium on the formation of both diastereoisomers has been studied. On the basis of the ¹H-NMR spectra and in accordance with Dreiding models relative configurations are proposed for the diastereoisomers **A, B 2a–f**.

In einer früheren Mitt.²⁾ haben wir eine Methode zur Darstellung der biologisch aktiven 7-Alkyl- und 7-Phenyl-12,13-dimethoxy-5,9,10,14b-tetrahydroisochino[2,1-d][1,4]-benzodiazepin-7H-6-one **2a–f** durch Reduktion der 7-Alkyl- und 7-Phenyl-12,13-dimethoxy-6-oxy-5H,7H-9,10-dihydroisochino[2,1-d][1,4]-benzodiazepinium-bromide **1a–f** mit Natriumborhydrid in Ethanol-Wasser veröffentlicht.

Wie aus dem Schema ersichtlich ist, kann bei der Reduktion von **1a–f** die Entstehung von diastereoisomeren Paaren, infolge Ausbildung eines zweiten asymmetrischen Kohlenstoffatoms, erwartet werden.

Die R_f -Werte ordnen sich entsprechend der Erhöhung der Mol.-Masse der Isomere, wobei anhand des hohen Wertes des Korrelationskoeffizienten (R_f -Werte der Flecke bei 254 nm in Abhängigkeit von der Mol.-Masse), folgende Lineargleichung abgeleitet wurde:

$$R_f = 0,202 + 0,063 n$$

wobei n die Zahl der Kohlenstoffatome des Substituenten an C-7 angibt und die Koeffizientenwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnet wurden. Die Abweichung der Ergebnisse von den experimentellen Angaben liegt unter 0,04, und der Vergleich zwischen der Abweichung des Versuches und den berechneten R_f -Werten nach *Fischer* ergibt ein adäquates Modell. Bei der Ableitung der Lineargleichung wurden **A, B 2f** wegen der Anwesenheit eines Chloratoms im Molekül nicht berücksichtigt.

Die Versuche zur Trennung der Mischung der Diastereoisomeren durch Umkristallisation der Basen aus verschiedenen Lösungsmitteln oder durch Chromatographie blieben erfolglos. Aus diesem Grunde versuchten wir, eine Trennung durch Umkristallisation der HCl-Salze zu erreichen, wobei nur bei **A, B 2f** zwei reine Isomere isoliert wurden. In den übrigen Fällen wurden nur die im Überschuß in der Mischung vorhandenen Isomere (als **A** bezeichnet) in reinem Zustand isoliert, wobei die Mutterlaugen sich als reich an den Isomeren **B** erwiesen. Alle Versuche zu ihrer Isolierung in reinem Zustand blieben erfolglos.

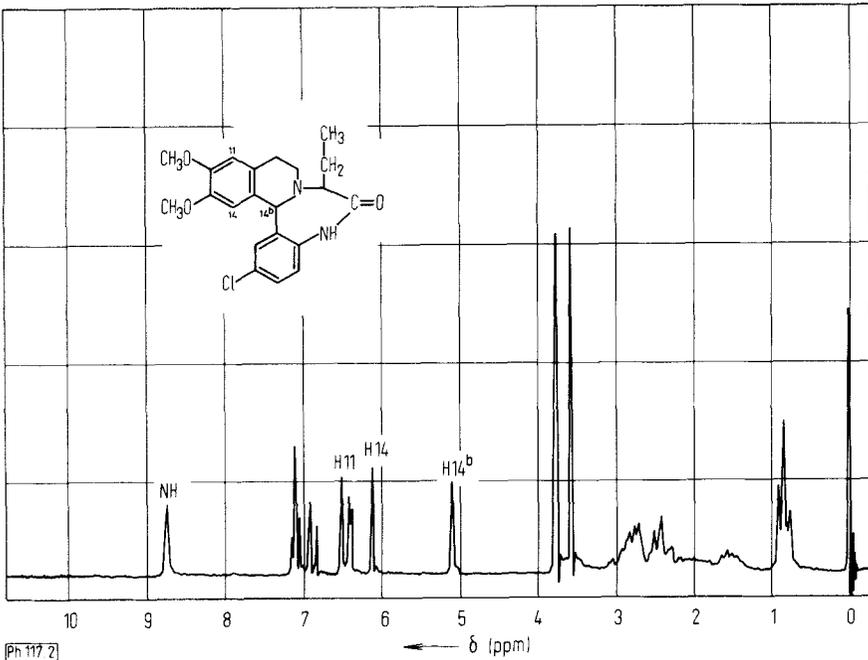


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von **A 2f**.

Die Struktur der isolierten reinen Isomere und ihrer Mischungen wurde durch IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht.

Die Literaturübersicht ergab eine begrenzte Information über die IR- und NMR-Spektren dieser Verbindungsklasse³⁾, wie auch über die 5-Phenyl-1,4-benzodiazepine, wobei vorwiegend die Konformationsstabilität des Siebenringes untersucht wurde⁴⁻⁸⁾.

Die IR-Spektren von **A 2f** und **B 2f** liefern eine Differenz sowohl im Bereich der CO-Absorption, als auch in den Absorptionsbanden der NH-Gruppen. Die CO-Valenzschwingungen erscheinen bei 1686 cm^{-1} für **A 2f** und bei 1676 cm^{-1} für **B 2f** (in CHCl_3). Für die übrigen reinen Isomere **A** tritt die CO-Absorption (CHCl_3) im Bereich von $1650\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ auf. Die Absorptionsbanden der NH-Gruppe aller Reinsomere **A** in Lösung liegen bei 3400 cm^{-1} , bzw. entsprechend niedriger in festem Zustand infolge der Assoziation. Eine Ausnahme bildet **A 2f**, wo die NH-Banden des kristallinen und des gelösten Stoffes übereinstimmen.

Die Struktur der Verbindungen wurde durch ihre $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestimmt. In den Spektren der Reinsomere **A 2a-f** und **B 2f** (Abb. 2, 3; Tab. 1) erscheinen die Methoxygruppen als scharfe Singulets mit einer Differenz der chemischen Verschiebung von 0.17 bis 0.23 ppm. Die Signale für H-11 und H-14 der Isomere **A** treten als Singulets im Bereich von 6.12 bis 6.59 ppm und bei 5.98 und 6.47 ppm für **B 2f** auf. In den Spektren der Isomermischungen (Abb. 4) erscheinen auch die Signale für dieselben Protonen der Isomere **B** bei 5.84 bis 6.59 ppm, sowie auch die Signale der Methoxygruppen.

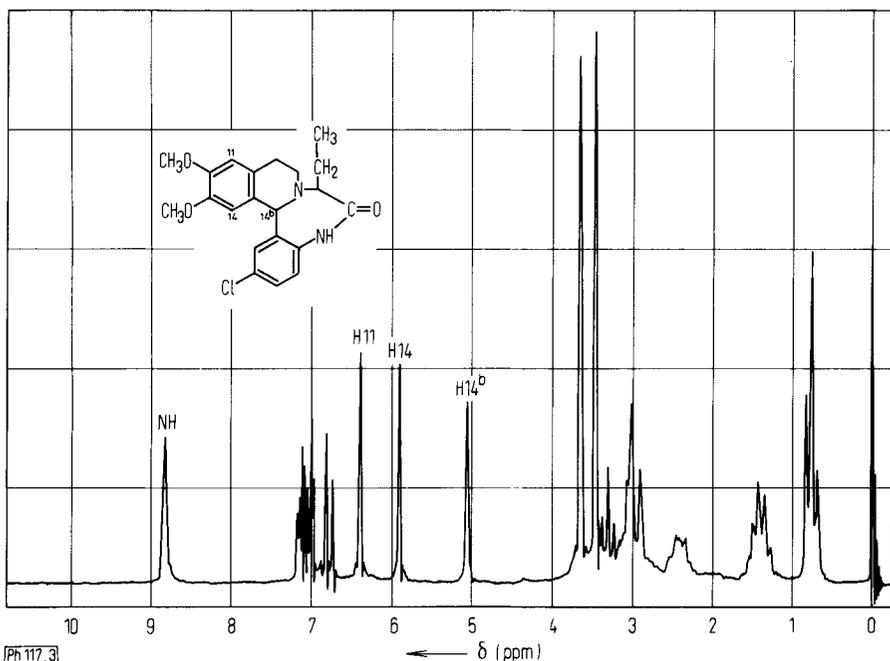


Abb. 3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **B 2f**.

Tab. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **A, B 2a-f** (δ -Werte bez. auf $\text{HMSO}=\text{O}$)*

Verbindung	Protonen an R	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ u. $\text{CH}(\text{R})$	CH_3O	H-14b	H-14	H-11	arom. Protonen im Kern A	C_6H_5	NH
A 2a	1.24 (d; 3H)	2.20–3.10 (m; 5H)	3.57 (s; 3H) 3.74 (s; 3H)	5.14 (s; 1H)	6.15 (s; 1H)	6.48 (s; 1H)	6.40–7.18 (m; 4H)	–	8.76 (s; 1H)
B 2a	1.21 (d; 3H)	2.10–3.05 (m; 5H)	3.36 (s; 3H) 3.55 (s; 3H)	5.18 (s; 1H)	5.69 (s; 1H)	6.32 (s; 1H)	6.40–7.30 (m; 4H)	–	8.28 (s; 1H)
A 2b	0.81 (t; 3H) 1.56 (m; 2H)	2.10–3.10 (m; 5H)	3.64 (s; 3H) 3.83 (s; 3H)	5.15 (s; 1H)	6.20 (s; 1H)	6.58 (s; 1H)	6.45–7.10 (m; 4H)	–	8.70 (s; 1H)
B 2b	0.78 (t; 3H) 1.47 (m; 2H)	2.15–3.25 (m; 5H)	3.52 (s; 3H) 3.73 (s; 3H)	5.13 (s; 1H)	5.95 (s; 1H)	6.48 (s; 1H)	6.48–7.20 (m; 4H)	–	8.42 (s; 1H)
A 2c	0.67 u. 0.75 (2d; 6H)	2.50–3.25 (m; 5H)	3.51 (s; 3H) 3.73 (s; 3H)	5.04 (s; 1H)	6.12 (s; 1H)	6.48 (s; 1H)	6.80–7.10 (m; 4H)	–	8.95 (s; 1H)
B 2c	0.92 u. 0.94 (2d; 6H)	2.35–3.10 (m; 5H)	3.46 (s; 3H) 3.71 (s; 3H)	5.08 (s; 1H)	5.95 (s; 1H)	6.46 (s; 1H)	6.85–7.24 (m; 4H)	–	8.45 (s; 1H)
A 2d	0.78 (t; 3H) 1.06–1.36 (m; 6H)	1.90–3.00 (m; 5H)	3.60 (s; 3H) 3.81 (s; 3H)	5.16 (s; 1H)	6.17 (s; 1H)	6.52 (s; 1H)	6.45–7.24 (m; 4H)	–	8.73 (s; 1H)
B 2d	0.72 (t; 3H) 1.00–1.30 (m; 6H)	1.95–3.15 (m; 5H)	3.44 (s; 3H) 3.68 (s; 3H)	5.21 (s; 1H)	5.84 (s; 1H)	6.39 (s; 1H)	6.40–7.20 (m; 4H)	–	8.36 (s; 1H)
A 2e	–	2.30–2.95 (m; 4H) 4.77 (s; 1H)	3.66 (s; 3H) 3.85 (s; 3H)	5.18 (s; 1H)	6.37 (s; 1H)	6.59 (s; 1H)	6.50–7.30 (m; 4H)	6.70– 7.00 (m; 5H)	8.90 (s; 1H) (s; 1H)
B 2e	–	2.20–3.00 (m; 4H) 4.77 (s; 1H)	3.64 (s; 3H) 3.84 (s; 3H)	5.42 (s; 1H)	6.26 (s; 1H)	6.54 (s; 1H)	6.40–7.20 (m; 4H)	6.65– 6.95 (m; 5H)	8.83 (s; 1H) (s; 1H)
A 2f	0.81 (t; 3H) 1.30–1.60 (m; 2H)	2.15–3.00 (m; 5H)	3.65 (s; 3H) 3.83 (s; 3H)	5.02 (s; 1H)	6.22 (s; 1H)	6.58 (s; 1H)	6.40–7.15 (m; 3H)	–	9.02 (s; 1H)
B 2f	0.77 (t; 3H) 1.24–1.50 (m; 2H)	2.20–3.30 (m; 5H)	3.51 (s; 3H) 3.70 (s; 3H)	5.08 (s; 1H)	5.98 (s; 1H)	6.47 (s; 1H)	6.70–7.20 (m; 3H)	–	8.90 (s; 1H)

* 10 proz. Lösg. in CDCl_3

Auffallend ist die etwas höher liegende Differenz der chemischen Verschiebung der Methoxygruppen aller Isomere **B** im Vergleich zu den Isomeren **A**, während die Differenz in der chemischen Verschiebung für H-11 und H-14 stark zunimmt. Das Signal für das Proton bei C-14b wird in allen Fällen als leicht verbreitertes Singulett bei 5.08 bis 5.42 ppm beobachtet, wobei die Differenz der chemischen Verschiebung zwischen den Isomeren **A** und **B** gering ist, ausgenommen **A, B 2f**. Die Spektren der Verbindungen in DMSO-d_6 ergaben eine höhere Differenz der chemischen Verschiebung sowohl bei den CH_3O -Gruppen, als auch zwischen H-11 und H-14 und zwar in höherem Grade ausgeprägt für die Isomere **A** (Tab. 2). Die Spektren der Mischungen ergaben im tiefen Feld zwei scharfe Signale (austauschbar mit D_2O) für die NH-Gruppen der beiden Isomere. Die chemische

Tab. 2: Differenz in der chemischen Verschiebung (δ -Werte, ppm) der Methoxygruppen und der Protonen H-11 und H-14 und Rf-Werte von **A, B 2a-f**

Verbindung	$\Delta\delta$ CH ₃ O*	$\Delta\delta$ H-11*, H-14	$\Delta\delta$ CH ₃ O**	$\Delta\delta$ H-11**, H-14	Rf
A 2a	0,17	0,33	0,22	0,44	0,23
B 2a	0,19	0,63	0,33	0,78	0,18
A 2b	0,19	0,38	0,21	0,44	0,35
B 2b	0,21	0,53	0,32	0,76	0,40
A 2c	0,22	0,36	0,28	0,57	0,58
B 2c	0,25	0,51	0,36	0,64	0,65
A 2d	0,21	0,35	0,22	0,45	0,60
B 2d	0,24	0,55	0,34	0,76	0,50
A 2e	0,19	0,22	0,20	0,28	0,68
B 2e	0,20	0,33	0,21	0,44	0,55
A 2f	0,18	0,36	0,21	0,41	0,38
B 2f	0,19	0,49	0,27	0,70	0,50

* aufgenommen in 10 proz. Lösg. von CDCl₃.

** aufgenommen in 9 proz. Lösg. von DMSO-d₆.

Verschiebung der Protonen der Alkylsubstituenten beider Isomere ist sehr gering. Bei fast allen Verbindungen mit Alkylsubstituenten erscheint das Signal für H-7 unter den Signalen des Fragments -CH₂-CH₂-N, welche als kompliziertes Multipllett bei 2.0 bis 3.2 ppm auftreten (Abb. 2-4). Auf Grund der Differenz in der chemischen Verschiebung der Protonen H-11 und H-14 und derjenigen der Methoxy- und NH-Gruppen, konnte die Struktur der Isomere **B**, auch wenn sie in reinen Zustand nicht isoliert wurden, bestimmt werden (Abb. 4).

Aus diesen Angaben und aus den Tab. 1 und 2 ist ersichtlich, daß bei allen **A**-Isomeren die Differenz in der chemischen Verschiebung der Methoxygruppen und der Protonen H-11 und H-14 kleiner als die Differenz für die **B**-Isomere ist. Andererseits erscheinen diese Signale bei allen **B** Isomeren bei höherem Feld. Daraus können wir schließen, daß die überwiegenden Isomere in der Mischung, **A** genannt, und die **B**-Isomere, zu zwei verschiedenen sterischen Reihen gehören. Anhand der gut identifizierbaren Signale haben wir das Verhältnis der Isomere in den Rohmischungen, sowie auch den Einfluß des Substituenten am C-7, untersucht.

Es wurde gefunden (Tab. 3), daß die Art bzw. die Größe des Substituenten einen starken Einfluß auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion ausübt. Bei Substituenten wie Phenyl-, Isopropyl- oder Methylgruppen beträgt das Verhältnis **A** : **B** = 9 : 1 bis 3 : 1, während bei Ethyl- oder Butylsubstituenten dieses Verhältnis bei 1.2 : 1 und 3 : 2, liegt. Es war nun von Interesse, den Einfluß der Temperatur und des Lösungsmittels auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu untersuchen. Die Versuche wurden mit **1a**, **1b** und **1e** in Ethanol-Wasser (1 : 1) und bei 60° durchgeführt. Die **B**-Isomere entstanden in allen Versuchen in niedrigeren Mengen.

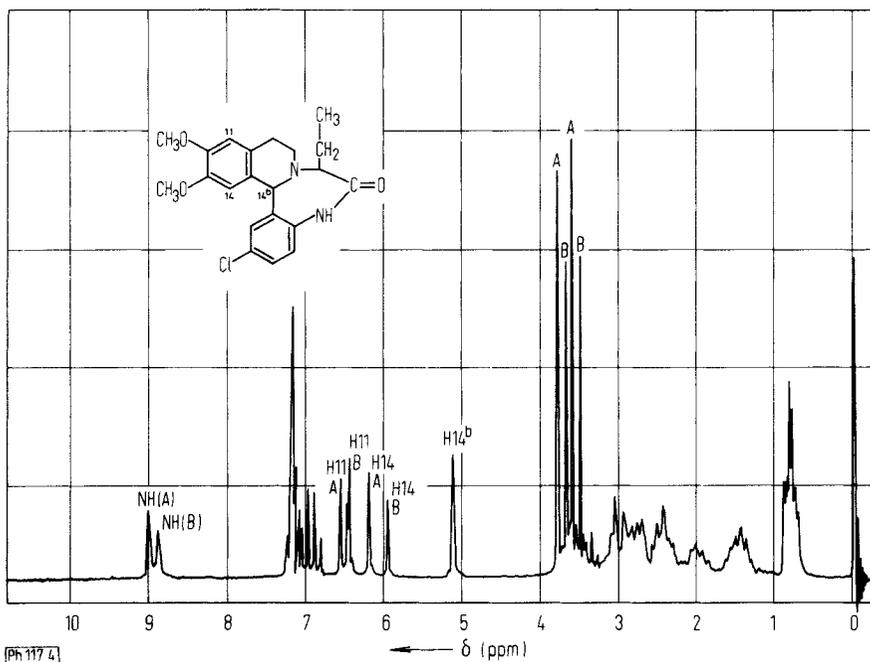


Abb. 4: ¹H-NMR-Spektrum von A,B 2f.

Tab. 3: Verhältnis der Diastereoisomere in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen

Verbindung	Lösungsmittel	Temperatur °	Verhältnis A : B
2a	Ethanol-Wasser (1 : 1)	20	3 : 1
2a	Methanol	20	1,5 : 1
2a	Ethanol-Wasser (1 : 1)	60	4 : 1
2a	THF	60	1 : 1,1
2b	Ethanol-Wasser (1 : 1)	20	1,3 : 1
2b	Ethanol-Wasser (1 : 1)	60	2 : 1
2b	Dimethylformamid	20	1 : 1,3
2c	Ethanol-Wasser (1 : 1)	20	4 : 1
2d	Ethanol-Wasser (1 : 1)	20	1,5 : 1
2e	Ethanol-Wasser (1 : 1)	20	9 : 1
2e	Ethanol-Wasser (1 : 1)	60	nur A
2f	Ethanol-Wasser (1 : 1)	20	1,2 : 1

Der Gehalt an **B**-Isomeren stieg jedoch rapid nach einem Wechsel des Reaktionsmediums von protisch zu aprotisch (THF, Dimethylformamid) an und bei **1a** und **1b** erschienen die **B**-Isomere sogar überwiegend. Die Ursache dafür sollte in der unterschiedlichen Solvatisierung beider Übergangszustände durch die verschiedenen Lösungsmittel zu suchen sein. Offensichtlich werden die **B**-Isomere in einem aprotischen Medium besser solvatisiert.

Die Untersuchungen über die Konformationsstabilität des Ringes bei 7-substituierten Benzodiazepinonen stießen auf Schwierigkeiten, da das Methinproton am C-7 nicht sicher identifiziert werden konnte. Nach Literaturangaben^{6,7)} sind für die Untersuchung der Stereochemie der 1,4-Benzodiazepine die Methylenprotonen des Ringes am besten geeignet. Deswegen benützten wir als Modell **3**. Bei normaler Temperatur ergeben die Methylenprotonen, ähnlich wie manche 5-Phenyl-1,4-benzodiazepinone, ein typisches AB-System (2.77 und 3.37 ppm, $J = 12$ Hz), wobei bis zu einer Temperatur von 100° die Parameter der Signale erhalten bleiben. Erst bei 140° (in DMSO- d_6) beobachtet man eine leichte Linienverbreiterung und eine Annäherung der Linien, doch keine Koaleszenz, was für eine höhere Konformationsstabilität dieses Systems im Vergleich zu den Literaturangaben spricht. Da **3** in hochsiedenden Lösungsmitteln schwer löslich ist, haben wir keine weiteren Untersuchungen der Stabilität des Systems bei höheren Temperaturen durchgeführt.

Wie schon am Anfang erwähnt wurde, induziert die Entstehung eines zweiten asymmetrischen Zentrums bei C-14b zwei Übergangszustände mit unterschiedlichen Aktivierungsenergien. Aus den Dreiding-Modellen ist ersichtlich, daß der wenig abgeschirmte Übergangszustand **I** (Abb. 5) zu Produkten mit Konfiguration *R,R*, *S,S* und der stärker abgeschirmte Übergangszustand **II** (Abb. 6) zu Produkten mit der Konfiguration *S,R*, *R,S*, führen sollte. Dadurch konnte die Entstehung des Isomers **A** in größeren Mengen erklärt sowie auch eine *R,R*, *S,S*-Konfiguration den Verbindungen dieser sterischen Reihe, zugeschrieben werden. Umgekehrt entstehen die **B**-Isomere in niedrigeren Mengen, sie besitzen *S,R*, *R,S*-Konfiguration.

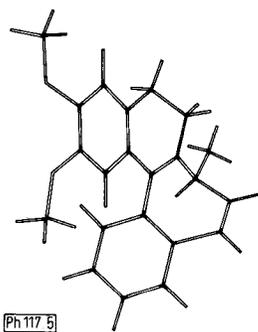


Abb. 5: Übergangszustand I

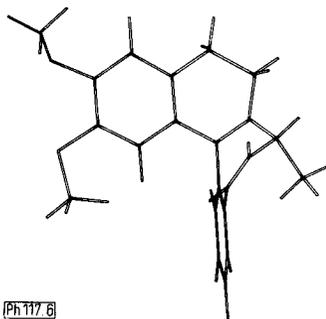


Abb. 6: Übergangszustand II

Anhand der Modelle kann auch der Unterschied in der chemischen Verschiebung und die Stellung der Protonen H-11 und H-14, wie auch der Unterschied in der chemischen Verschiebung der Methoxygruppen der Isomerenpaare, erklärt werden. Der Übergangszustand **II**, welcher zu Verbindungen mit *S-R*, *R-S*-Konfiguration führt, ist weniger planar, so daß das Proton H-14 unter den abschirmenden Einfluß des Benzolkernes A gerät und bei höherem Feld im Vergleich mit den Verbindungen mit *R-R*, *S-S*-Konfiguration beobachtet wird. Das Proton an C-14b, das praktisch unverändert ist, bleibt außerhalb des Einflusses vom Kern A. Bei **A, B 2e**, der einzigen Verbindung, bei der ein wesentlicher Unterschied in der chemischen Verschiebung der Protonen am C-14b für die beiden Isomere besteht, übt der Phenylsubstituent am C-7 einen Einfluß aus.

Wir danken Dr. habil. A. Orachovatz aus dem Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften für die wertvollen Hinweise bei der Diskussion der stereochemischen Probleme, wie auch dem wissenschaftlichen Mitarbeiter Dr. N. Dimov aus dem chemisch-pharmazeutischen Forschungsinstitut Sofia für die Ausführung der chromatografischen Analysen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Mikroskop nach Kofler, Firma Reichert (unkorr.); *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 180 (in CeBr oder Paraffin und in 0,02 M Chloroformlösung); *¹H-NMR-Spektren*: JEOL-JNM-PS-100 (100 MHz) Spektrometer (8–10 proz. Lösg. in CDCl₃ und DMSO-d₆, Angaben in ppm, δ-Skala, bezogen auf HMSO=O).

2-Chlor-7-ethyl-12,13-dimethoxy-5,9,10,14b-tetrahydroisochino[2,1-d][1,4]-benzodiazepin-7H-6-on (A, B 2f)

5,3 g (0,14 mol) Natriumborhydrid in 420 ml Ethanol-Wasser (1 : 1) werden portionsweise bei Raumtemp. mit 8 g (0,02 mol) 2-Chlor-7-ethyl-12,13-dimethoxy-6-oxo-9,10-dihydroisochino[2,1-d][1,4]-benzodiazepinumbromid (**1f**) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h gerührt und danach 200 ml 5 proz. Salzsäure zur Zerlegung des Überschusses an Natriumborhydrid hinzugefügt. Die erhaltene Lösung wird mit Ammoniak bis pH 8 alkalisiert, wobei ein weißer kristalliner Niederschlag, welcher eine Mischung der Isomere **A** und **B** darstellt, entsteht. Er wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 5,85 g (88 % d. Th.), Schmp. 157–182°. Die Rohmischung wird in Benzol gelöst und mit Ether, gesättigt mit Chlorwasserstoff, behandelt, wobei 6,4 g einer Mischung, bestehend aus den Verbindungen **A, B 2f** als Hydrochloride, erhalten wird. Durch fraktionierte Kristallisation aus absol. Ethanol werden die Hydrochloride der Isomere **A** und **B**, welche zusätzlich durch eine zweite Umkristallisation aus Ethanol gereinigt werden, erhalten. Ausb. an **A 2f · HCl** 1 g (15 % d. Th.), Schmp. 199–202°, an **B 2f · HCl** 1,55 g (23 % d. Th.), Schmp. 175–177°. Schmp. der **A 2f**-Base 218–220°, Schmp. der **B 2f**-Base 161–163°.

A 2f: IR (CHCl₃): 1686 (CO), 3400 cm⁻¹ (NH).

B 2f: IR (CHCl₃): 1676 (CO), 3400 cm⁻¹ (NH).

Analog wurden die reinen Isomere **A 2a–e** erhalten. Die physikalischen und elementaranalytischen Daten sind in Tab. 4 angegeben.

Tab. 4: Physikalische und elementaranalytische Daten von **A 2a–f** und **B 2f**

Verbindung	Ausb. % d. Th.	Schmp.°	Summenformel	Mol.- Masse	Ber.: Gef.:	Analyse			
						C	H	N	Cl
A 2a	30	232–235 ^a	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	338.4		71.0	6.50	8.3	–
						70.9	6.85	8.5	–
A 2b	50	113–116 ^b	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃	352.4		71.6	6.86	7.9	–
						71.3	6.95	7.8	–
A 2c	40	188–190 ^a	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃	366.4		72.1	7.11	7.6	–
						72.0	7.36	7.4	–
A 2d	20	147–150 ^c	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃	374.4		72.6	7.40	7.4	–
						72.6	7.64	7.2	–
A 2e	52	203–205 ^d	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₃	400.5		75.0	6.03	7.0	–
						74.6	6.08	6.7	–
A 2f	15	218–220 ^a	C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl	386.9		65.2	5.98	7.2	9.2
						64.9	6.12	7.0	9.3
B 2f	23	161–163 ^a	C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl	386.9		65.2	5.98	7.2	9.2
						65.0	6.14	7.1	9.3

a: Ethanol; b: Benzol-Methanol; c: Benzol; d: Ethanol-Methanol

Literatur

5. Mitt.: T. B. Ivanov, *Khim. Farm. Zh. (UdSSR)* 11, 32 (1977).
- T. B. Ivanov und M. Lewi, *Khim. Farm. Zh. (UdSSR)* 8, 12 (1974).
- M. Müller und P. Zeeller, *Helv. Chim. Acta* 49, 1222 (1966).
- P. Linscheid und J. Lehn, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 992.
- A. Mannschreck, *Chem. Ber.* 100, 335 (1967).
- P. Nuhn und W. Bley, *Pharmazie* 22, 532 (1967).
- W. Bley, P. Nuhn und V. Beundorf, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 301, 444 (1968).
- W. Sadel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 302, 769 (1969).

[Ph 117]