

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ und Institut für Anorganische und Analytische Chemie² der Technischen Universität Braunschweig, Germany

12-Acyl-6,12-dihydro-6-phenyl-[1]benzofuro[2,3-*c*]- und -[1]benzothieno[2,3-*c*]-[1,5]benzothiazepine – tetracyclische Diltiazem-Derivate

K. GÖRLITZER¹, L. PREU¹, M. WICHERS¹, P. G. JONES²

Eingegangen am 14. Mai 2004, angenommen am 20. Juni 2004

Prof. Dr. K. Görlitzer, Institut für Pharmazeutische Chemie, Beethovenstraße 55, D-38106 Braunschweig
k.goerlitzer@tu-bs.de

Pharmazie 60: 259–262 (2005)

Die Umsetzung der Tetracyclen **1** mit Chloracetylchlorid lieferte die Amide **2**. Die Struktur von **2a** wurde durch Röntgenkristallanalyse bewiesen. Die Amide **2** liegen in Lösung wegen planarer Chiralität als Diastereomere vor. Nur die *N*-Chloroacetyl-Verbindungen **2a, b** konnten durch Reaktion mit Diethylamin zu **3a, b** substituiert werden. Reduktionsversuche von **3a, b** mit DIBAH führten nicht zu Diltiazem-Analoga, sondern durch Hydrolyse zu den Edukten **1a, b**.

12-Acyl-6,12-dihydro-6-phenyl-[1]benzofuro[2,3-*c*]- and -[1]benzothieno[2,3-*c*]-[1,5]-benzothiazepines – tetracyclic diltiazem derivatives

The reaction of the tetracycles **1** with chloroacetylchloride yields the amides **2**. The structure of **2a** was proven by X-ray analysis. The amides **2** exist as diastereomers in solution because of planar chirality. From the *N*-chloroacetyl compounds only **2a, b** could be substituted with diethylamine to give **3a, b**. Reduction experiments of **3a, b** with DIBAH do not afford diltiazem analogues; instead, the starting compounds **1a, b** are formed by hydrolysis.

1. Einleitung

Durch Erhitzen von (*Z*)-2-Benzyliden-1-benzofuran-3(2*H*)-onen (Auronen) und (*Z*)-2-Benzyliden-1-benzothiophen-3(2*H*)-onen (Thioauronen) mit 2-Aminothiophenol in Polyphosphorsäure (PPA) unter Stickstoff wurden 6,12-Dihydro-6-phenyl-benzofuro[2,3-*c*]- (**1a, b**) und -benzothieno[2,3-*c*]-[1,5]benzothiazepine (**1c, d**) gebildet. Um zu Diltiazem-Analoga zu gelangen, wurden die Tetracyclen **1** mit 2-Chlorethyl-*N,N*-dimethylammoniumchlorid und Kaliumcarbonat umgesetzt. Die Benzofurane **1a, b** führten jedoch unter *S*-Alkylierung und Ringaufspaltung zu 3-Iminoauronen, während die Benzothiophene **1c, d** unverändert blieben. Mit Natriumhydrid als Base reagierten die Tetracyclen **1** in DMF überraschenderweise unter Ringverengung zu 11-Phenyl[1]benzofuro[3,2-*b*]chinolinen und 11-Phenyl[1]benzothieno[3,2-*b*]chinolinen (Görlitzer und Wichers 2003). Als alternative Strategie zur Gewinnung der tetracyclischen Diltiazem-Derivate bot sich die *N*-Acylierung und nachfolgende Reduktion der Amidfunktion an. Über diesbezügliche Ergebnisse wird hier berichtet.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

In Analogie zu einer Synthese des tricyclischen Antidepressivums Imipramin (Schindler und Häflinger 1954) wurden durch Erhitzen der Tetracyclen **1** mit Chloracetylchlorid in Toluol unter Stickstoff bis zum Ende der HCl-Entwicklung *N*-Chloroacetyl-Verbindungen erhalten. Das

IR-Spektrum zeigte eine scharfe Carbonylvalenzschwingung von 1680 cm⁻¹ eines Amids. In den NMR-Spektren traten jedoch Signalverdopplungen auf und in den Chromatogrammen der HPLC wurden jeweils zwei Peaks registriert.

Die Ursache könnte einerseits in der Existenz von Rotameren liegen, wobei der Carbonylsauerstoff der Amidfunktion sowohl zum Benzofuro- bzw. Benzothieno-Anellanden, als auch zum Benzothiazepin gerichtet sein kann.

Andererseits kann der Benzothiazepin-Ring bei den gebildeten *N*-Acyl-Derivaten oberhalb oder unterhalb der Ringebene des Anellanden stehen, so dass Atropisomere vorliegen. Diese planare Chiralität würde neben dem asymmetrischen C-6 zu Diastereomeren führen³.

Anhand von Kraftfeldberechnungen lassen sich vier mögliche Diastereomere mit unterschiedlichen Energieinhalten postulieren. Die Diastereomere **A** (6*S*) und **C** (6*R*), weisen mit *E* = 14.5 und 13.9 kcal/mol die geringste Kraftfeldenergie auf, so dass diesen die Resonanzsignale in den NMR-Spektren und die Peaks bei der HPLC zugeordnet werden können. Die Energiedifferenz von 0.6 kcal/mol stimmt dabei gut mit dem experimentellen Befund überein, dass im ¹H-NMR-Spektrum die Diastereomeren-Signale im Verhältnis von ca. 2:1 auftreten. Die Diastereomere **B** (6*R*) und **D** (6*S*) haben mit *E* = 22.4 und 22.2 kcal/mol einen beträchtlich höheren Energiegehalt als **A** und **C**. Für die durch Inversion der Ringebene erfolgende Umwandlung von **A** in **D** bzw. **C** in **B** ergeben sich beträchtliche Energiedifferenzen von 7.7 bzw. 8.5 kcal/

mol. Die Diastereomere **C** und **D** verhalten sich trotz einer Energiedifferenz von 8.3 kcal/mol beinahe wie Bild und Spiegelbild zueinander (Abb. 1).

Durch Röntgenkristallanalyse konnte die Struktur des Chloracetamids **2a** bewiesen werden. Danach besitzt **2a** aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der

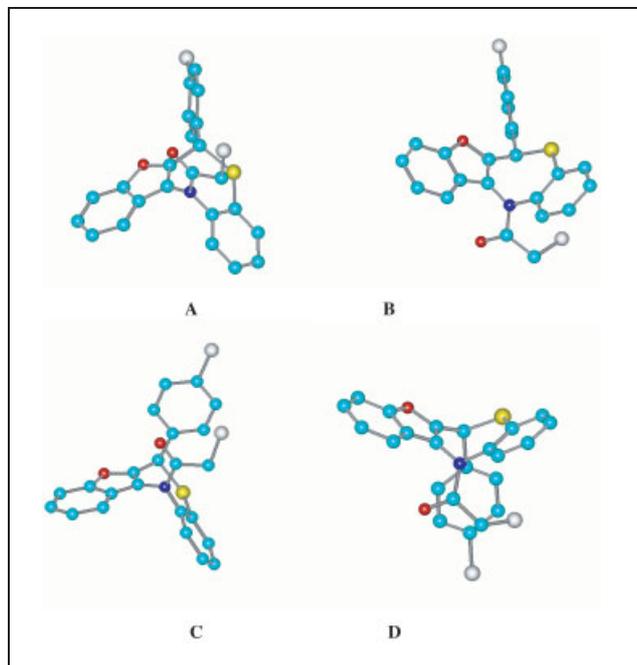


Fig. 1: Konformationen von **2a**

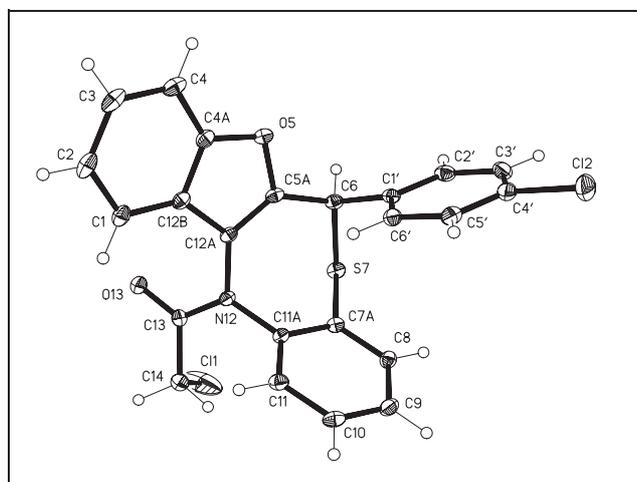
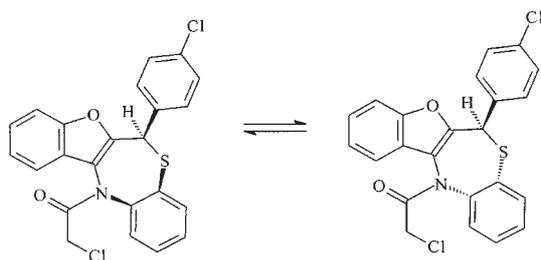


Fig. 2: Struktur der Verbindung **2a** im Kristall. Abgebildet ist das (*E*)-(6*R*)-(7*R*)-Enantiomer. Ellipsoide entsprechen 50%iger Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Schema 1 Diastereomere von **2a**, es ist jeweils nur ein Enantiomer gezeichnet



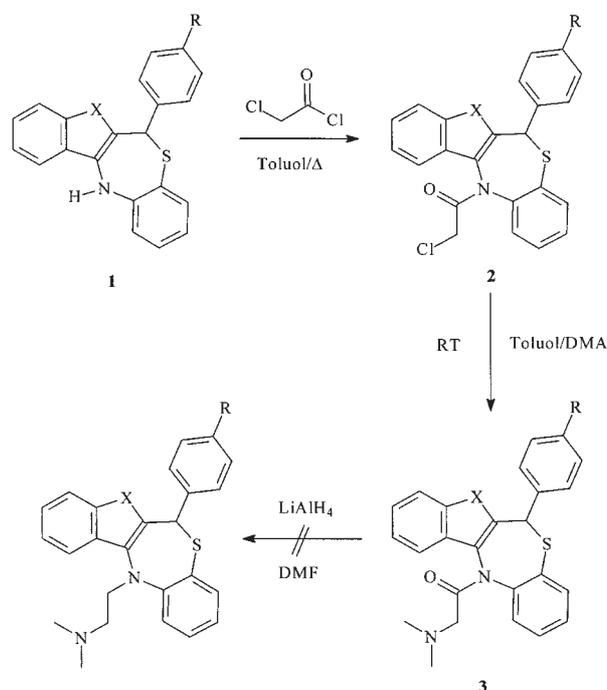
Amid-Funktion (*E*)-Konfiguration⁴. Das abgebildete Diastereomer, von dem beide enantiomeren Formen im racemischen Kristall vorhanden sind, weist ferner (*R*)-Konfiguration an C-6 und (*Rp*)-Konfiguration für die chirale Ebene auf (Scharf und Buschmann 2000). Die Torsionswinkel zwischen Benzothiazepin-Ring und Benzofuran-Ring betragen für C(11A)–N(12)–C(12A)–C(12B) 124° und für C(5A)–C(6)–S(7)–C(7A) 65° (Abb. 2). Als intermolekulare Wechselwirkung fällt der sehr kurze Kontakt C(14)–H(14A)···O(13) auf, mit H···O 2.28 Å, C–H···O 168°, Operator 1-x, 1-y, 1-z.

Die Lösung der Einkristalle von **2a** in [D₆]DMSO bei RT zeigt im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum wieder Signalverdopplungen, und in der HPLC werden erneut zwei Peaks registriert.

Der tetracyclische Grundkörper **1a** erscheint aufgrund schneller Inversion der Ringebene und einem asymmetrischen C-Atom in den NMR-Spektren bei RT nur wie ein Racemat. Im Amid **2a** ist die Inversion dagegen so verlangsamt, daß Resonanzsignale von Diastereomeren auftreten können (Schema 1).

Bei der Umsetzung der *N*-Chloracetyl-Derivate **2** mit Dimethylamin ließ sich das Chloratom nur bei den Benzofuran-Derivaten **2a,b** nucleophil unter Bildung der Basen **3a,b** substituieren. Die anschließenden Versuche, durch Reduktion der Amid-Funktion zu Diltiazem-Analoga zu gelangen, schlugen fehl. Nach Anwendung von Lithiumaluminiumhydrid in THF, Raney-Nickel oder dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex konnten die Ausgangsverbindungen zurück gewonnen werden. Mit DIBAH in THF erfolgte bei der Aufarbeitung alkalische Hydrolyse unter Abspaltung von *N,N*-Dimethylglycin und Rückbildung der Edukte **1a,b** (Schema 2).

Schema 2



1, 2	a	b	c	d
R	Cl	OCH ₃	Cl	OCH ₃
X	O	O	S	S

3	a	b
R	Cl	OCH ₃
X	O	O

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. Görlitzer et al. (2001).

Molecular Modelling: Die Berechnungen wurden mit dem Programm HyperChem®. (Hypercube, Inc.), Release 7.03, unter Verwendung des Kraftfeldes mm+ durchgeführt. Die Optimierung erfolgte mit der Option "Bond Dipoles" nach Polak-Ribiere. Das Abbruchkriterium lag bei einem RMS-Gradienten von 0.1 kcal/(Å·mol).

3.2. Röntgenstrukturanalyse von 2a

Numerische Einzelheiten sind in der Tabelle zusammengestellt. *Datensammlung*: Der Kristall wurde in Inertöl auf Glasfäden montiert und in den Kaltgasstrom des Diffraktometers gebracht (Bruker SMART 1000 CCD).

Es wurde mit Mo-K α -Strahlung gemessen. *Strukturverfeinerung*: Die Struktur wurde anisotrop gegen F² verfeinert (Programm SHELXL-97, G.M. Sheldrick, Universität Göttingen). Wasserstoffatome wurden mit einem Riding-Modell verfeinert.

Vollständige Daten (außer Struktur Faktoren) wurden unter der Nummer CCDC-238579 (2a) beim Cambridge Crystallographic Data Centre deponiert und können kostenlos angefordert werden vom Direktor, CCDC, 12 Union Rd., Cambridge CB2 1EZ, UK (e-mail: deposit@chemcrs.cam.ac.uk), oder via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html.

3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der acylierten Benzothiazepine

5 mmol **1** werden in 50 ml Toluol gelöst. Man gibt über einen Tropftrichter 0.62 g (5.5 mmol) Chloracetylchlorid dazu und erhitzt unter N₂ bis zum Ende der HCl-Entwicklung. Nach Abkühlen auf RT wird das Toluol i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

3.4. (E)-12-(Chloracetyl)-6-(4-chlorphenyl)-6,12-dihydro[1]benzofuro[2,3-c][1,5]benzothiazepin (2a)

Darstellung nach 3.3. mit 2.00 g (5.5 mmol) **1a**. Ausbeute: 1.34 g (56%). Gelbliche Kristalle, Schmb. 185–187 °C (EtOH). IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1681

Tabelle: Röntgenographische Daten

Verbindung	2a
Summenformel	C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂ S
M _r	440.32
Habitus	Gelbliche Tafel
Kristallgröße (mm)	0.45 × 0.25 × 0.10
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	C2/c
Gitterkonstanten	
a (Å)	36.317 (3)
b (Å)	5.8207 (4)
c (Å)	18.8385 (16)
α (°)	90
β (°)	93.930 (4)
γ (°)	90
V (Å ³)	3973.0 (5)
Z	8
D _x (Mg m ⁻³)	1.472
μ (mm ⁻¹)	0.452
F (000)	1808
T (°K)	133 (2)
2 θ _{max}	28.28
Zahl der Reflexe:	
Gemessen	25083
Unabhängig	4931
R _{int}	0.1035
Parameter	262
Restraints	0
wR2 (F ² , alle Refl.)	0.1360
R1 (F, > 4 σ (F))	0.0486
Goodness-of-fit on F ²	1.027
max. $\Delta\rho$ (e Å ⁻³)	1.098 und -1.038

(C=O), 1625 (C=C). UV (Dioxan): λ_{\max} (log ϵ) = 239 nm (4.24), 241 (4.25), 257 (4.18), 277 (3.97), 285 (3.97). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = Diastereomer **A** und **B** (2:1): 4.10 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **B**), 4.15 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **A**), 4.50 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **B**), 4.56 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **A**), 5.88 (s, 1 H, 6-H, Diast. **B**), 5.97 (s, 1 H, 6-H, Diast. **A**), 6.51 (d, 1 H, J = 9 Hz, Ar-H), 7.16–7.94 (m, 11 Ar-H). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 42.91 (CH₂), 44.14 (CH), 111.25 (C), 120.86 (CH), 122.93 (CH), 124.33 (C), 125.14 (CH), 128.24 (C-2',6'), 128.58 (C-3',5'), 129.09 (CH), 129.80 (CH), 130.52 (CH), 131.35 (CH), 132.00 (C), 133.30 (C), 137.34 (CH), 138.67 (C), 146.04 (C), 146.47 (C), 151.65 (C), 164.90 (C=O Diast. **B**), 165.41 (C=O Diast. **A**). MS (EI): m/z (%) = 439 [M]⁺⁺ (100). HPLC: t_s = 3.01, 3.29 min. C₂₃H₁₅Cl₂NO₂S (440.4)

3.5. (E)-12-(Chloracetyl)-6-(4-methoxyphenyl)-6,12-dihydro[1]benzofuro[2,3-c][1,5]benzothiazepin (2b)

Darstellung nach 3.3. mit 0.55 g **1b**. Ausbeute: 0.127 g (19%). Farblose Kristalle, Schmp. 162 °C (EtOH). IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1688 (C=O), 1608 (C=C). UV (Dioxan): λ_{\max} (log ϵ) = 240 nm (4.30), 241 (4.30), 252 (4.27), 278 (4.09), 285 (4.01). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = Diastereomer **A** und **B** (1:1): 3.65 (s, 3 H, OCH₃, Diast. **B**), 3.77 (s, 3 H, OCH₃, Diast. **A**), 4.08 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **B**), 4.14 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **A**), 4.49 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **B**), 4.55 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **A**), 5.77 (s, 1 H, 6-H, Diast. **B**), 5.85 (s, 1 H, 6-H, Diast. **A**), 6.43 (d, 1 H, J = 9 Hz, Ar-H), 6.68 (d, 1 H, J = 9 Hz, Ar-H), 6.98 (dt, 1 H, J = 2 Hz, J = 9 Hz, Ar-H), 7.17 (dd, 1 H, J = 1 Hz, J = 8 Hz, Ar-H), 7.28–8.02 (m, 8 Ar-H). MS (EI): m/z (%) = 435 [M]⁺⁺ (87), 358 (100). HPLC: t_s = 5.39 min. C₂₄H₁₈ClNO₃S (435.9)

3.6. (Z)-12-(Chloracetyl)-6-(4-chlorphenyl)-6,12-dihydro[1]benzothieno[2,3-c][1,5]benzothiazepin (2c)

Darstellung nach 3.3. mit 1.27 g (3.4 mmol) **1c**. Ausbeute: 0.68 g (45%). Farblose Kristalle, Schmb. 187–190 °C (EtOH). IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1682 (C=O), 1570 (C=C). UV (Dioxan): λ_{\max} (log ϵ) = 240 nm (4.28), 256 (4.17), 278 (4.00), 285 (3.92). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = Diastereomer **A** und **B** (1:1): 4.03 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **B**), 4.06 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **A**), 4.48 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **B**), 4.55 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **A**), 6.02 (s, 1 H, 6-H Diast. **B**), 6.10 (s, 1 H, 6-H, Diast. **A**), 7.19–8.10 (m, 12 Ar-H). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 43.00 (CH₂), 122.37 (CH), 122.48 (C), 124.67 (CH), 125.47 (C), 128.10 (C), 128.30 (CH), 128.52 (CH), 128.77 (CH), 128.97 (C-2',6'), 130.26 (CH), 130.35 (C-3',5'), 130.58 (C), 130.96 (CH), 133.22 (C), 133.54 (CH), 134.29 (C), 135.10 (CH), 136.47 (CH), 139.14 (C), 145.38 (C), 165.41 (C), 173.48 (C). MS (EI): m/z (%) = 455 [M]⁺⁺ (41), 378 (100). HPLC: t_s = 5.49 min. C₂₃H₁₅Cl₂NO₂S₂ (456.4)

3.7. (Z)-12-(Chloracetyl)-6-(4-methoxyphenyl)-6,12-dihydro[1]benzothieno[2,3-c][1,5]benzothiazepin (2d)

Darstellung nach 3.3. mit 0.27 g (7.1 mmol) **1d**. Ausbeute: 0.11 g (34%). Gelbliche Kristalle, Schmp. 162 °C (EtOH). IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1681 (C=O), 1606 (C=C). UV (Dioxan): λ_{\max} (log ϵ) = 240 nm (4.28), 256 (4.17), 278 (4.00), 285 (3.92). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = Diastereomer **A** und **B** (1:1): 3.68 (s, 3 H, OCH₃, Diast. **A**), 3.77 (s, 3 H, OCH₃, Diast. **B**), 4.04 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **A**), 4.05 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **B**), 4.50 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **B**), 4.54 (d, 1 H, J = 14 Hz, CHH, Diast. **A**), 5.90 (s, 1 H, 6-H, Diast. **A**), 6.03 (s, 1 H, 6-H; Diast. **B**), 6.64 (d, 1 H, Ar-H), 6.72 (d, 1 H, Ar-H), 6.97 (d, 2 H, J = 9 Hz, 3',5'-H), 7.16–8.08 (m, 8 Ar-H). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 42.94 (CH₂), 47.99 (CH), 55.12 (OCH₃), 113.48 (CH), 114.22 (C-3',5'), 114.28 (C), 122.39 (CH), 124.55 (CH), 125.31 (CH), 128.22 (CH), 128.38 (CH), 129.20 (C), 129.83 (C-2',6'), 130.19 (CH), 132.03 (CH), 132.13 (C), 135.03 (CH), 135.16 (CH), 135.43 (C), 135.57 (C), 145.98 (C), 159.29 (C), 165.87 (C). MS (EI): m/z (%) = 450 [M]⁺⁺ (53), 374 (100). HPLC: t_s = 2.48 min. C₂₄H₁₈ClNO₂S₂ (452.0)

3.8. (E)-N-[2-(6-(4-Chlorphenyl)[1]benzofuro[2,3-c][1,5]benzothiazepin-12(6H)-yl)-2-oxoethyl]-N,N-dimethylamin (3a)

2.20 g (5 mmol) **2a** werden in 60 ml Toluol gelöst. Dazu gibt man 5 ml 2 M Dimethylamin-Lösung in THF und rührt 10 h bei RT. Dann wird 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Ausbeute: 0.43 g (19%). Fast farblose Kristalle, Schmb. 110–115 °C (EtOH). IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1686 (C=O), 1624 (C=C). UV (Dioxan): λ_{\max} (log ϵ) = 239 nm (4.25), 258 (4.16), 278 (3.98), 285 (3.90). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = Diastereomer **A** und **B** (1:1): 2.28 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.96 (d, 1 H, J = 16 Hz, CHH), 3.01 (d, 1 H, J = 16 Hz, CHH), 5.90 (s, 1 H, CH, Diast. **B**), 6.00 (s, 1 H, CH, Diast. **A**), 6.54 (d, 1 H, J = 9 Hz, Ar-H),

7.14–7.97 (m, 11 Ar-H). MS (EI): m/z (%) = 448 $[M]^{+}$ (100), 362 (21). HPLC: t_s = 10.68 min. $C_{25}H_{21}ClN_2O_2S$ (449.0)

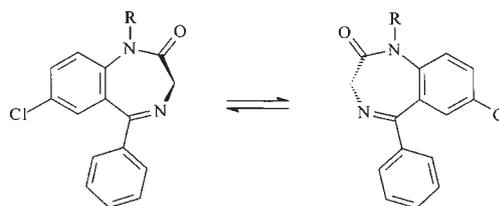
3.9. (E)-N-[2-(6-(4-Methoxyphenyl)[1]benzofuro[2,3-c][1,5]benzothiazepin-12(6H)-yl)-2-oxoethyl]-N,N-dimethylamin (3b)

Darstellung analog 3.8. mit 0.27 g (0.7 mmol) **2b**. Ausbeute: 0.09 g (28%). Fast farblose Kristalle, Schmb. 104–108 °C (EtOH). IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1685 (C=O), 1608 (C=C). UV (Dioxan): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 241 nm (4.30), 278 (4.06), 285 (3.98). 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = Diastereomer **A** und **B** (1 : 1): 2.28 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.94 (d, 1H, J = 17 Hz, *CHH*), 3.00 (d, 1H, J = 17 Hz, *CHH*), 3.65 (s, 3H, OCH_3 , Diast. **B**), 3.76 (s, 3H, OCH_3 , Diast. **A**), 5.75 (s, 1H, 6-H, Diast. **B**), 5.83 (s, 1H, 6-H, Diast. **A**), 6.41 (d, 1H, J = 9 Hz, Ar-H), 6.67 (d, 1H, J = 9 Hz, Ar-H), 6.96–7.93 (m, 10 Ar-H). ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 59.54 (CH_2), 105.70 (C), 110.22 (CH), 113.26 (CH), 114.09 (C-3',5'), 114.89 (CH), 116.07 (C), 116.96 (CH), 117.86 (CH), 119.82 (CH), 120.14 (CH), 121.73 (C), 122.68 (CH), 123.57 (CH), 124.71 (CH), 127.74 (CH), 128.57 (CH), 129.00 (CH), 129.23 (CH), 129.63 (C-2',6'), 130.51 (C), 135.29 (CH), 139.21 (C), 147.23 (C), 148.95 (C), 154.53 (C), 167.91 (C). MS (EI): m/z (%) = 444 $[M]^{+}$ (100). HPLC: t_s = 7.97 min. $C_{26}H_{24}N_2O_3S$ (444.6)

³ Für 1,4-Benzodiazepine wie Diazepam ist planare Chiralität nachgewiesen worden. Vom *N-Nor-N-tert-butyl-diazepam* und anellierten Derivaten ließen sich sogar die Enantiomere isolieren (Gilman et al. 1993) (Schema 3)

⁴ Bei den Benzothieno[2,3-c][1,5]benzothiazepinen kehrt sich aufgrund der geänderten Prioritäten nach den Cahn-Ingold-Prelog-Regeln die Konfigurationsbezeichnung in (Z) um.

Schema 3 Atropisomere von Diazepam ($R = CH_3$) und dem *tert.*-Butyl-Derivat ($R = C(CH_3)_3$)



Literatur

- Gilman NW, Rosen P, Early JV, Cook CM, Blount JF, Todaro LJ (1993) Atropisomers of 1,4-benzodiazepines 2. synthesis and resolution of imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepines. *J Org Chem* 58: 3258–3298.
- Görlitzer K, Wichers M, Jones PG (2001) Unerwartete Bildung von Spiro[benzofuran-2,2'-[1,4]benzothiazinen]. *Pharmazie* 56: 303–305.
- Görlitzer K, Wichers M (2003) Tetracyclische Derivate des Diltiazems aus Auronen und Thioauronen. *Pharmazie* 58: 177–180.
- Scharf H-D, Buschmann H (2000) Stereochemie in der Organischen Synthese. Reaktionen, Moleküle, Konzepte. Teil 1. Libri Books on Demand, S. 200–203.
- Schindler W, Häflinger F (1954) über Derivate des Iminodibenzyls. *Helv. Chim. Acta* 37: 535–537.