

Studien zur Überführung von 1-Benzylisochinolininen vom Typ des Papaverins in Berbinium-Salze

1. Mitteilung: Umsetzung von 1-(3',4'-Methylenedioxybenzyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-isochinolin unter den Bedingungen der Coralyn-Reaktion*)**)

Von W. Wiegrebe

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Hochschule Braunschweig

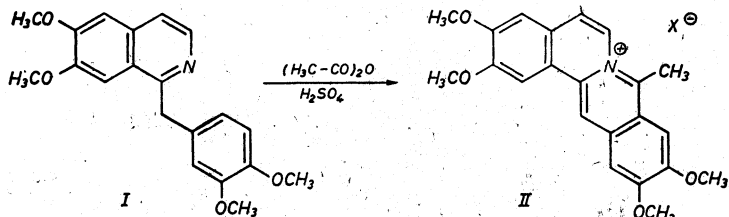
Zusammenfassung:

Bei der Umsetzung von 1-(3',4'-Methylenedioxybenzyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-isochinolin entsteht u. a. 1-(3',4'-Diacetoxybenzyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-isochinolin.¹⁾

*

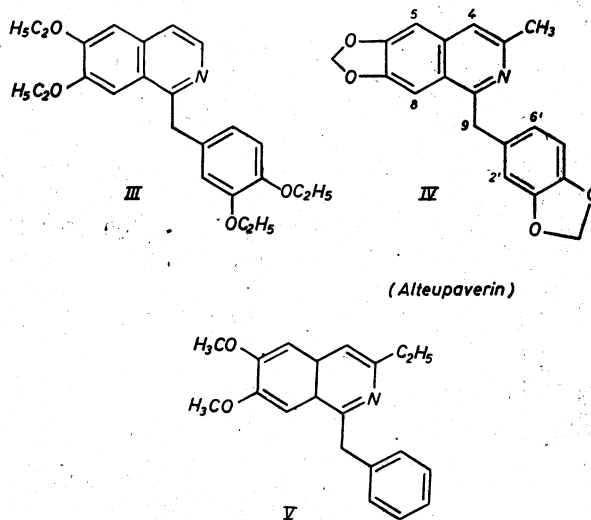
Vor etwa 45 Jahren untersuchten *Schneider* und Mitarbeiter²⁾ auf Grund eines Hinweises von *H. Hörlein*, der diese Reaktion entdeckt hat, erstmals Fluoreszenz und Farbbildung beim Erhitzen von Papaverin (I) mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure. Sie isolierten eine schwerlösliche, leuchtend gelb gefärbte, salzartige Verbindung, deren wäßrige oder alkoholische Lösung stark gelbgrün fluoreszierte. Sie erkannten, daß diese Substanz ein Hexadehydro-berbin-Derivat³⁾ ist und nannten sie „Coralyn“ (II).

Die Kommission für das DAB 6, das 1926 erschien, hat diese Reaktion, die damals erst kurze Zeit bekannt war, nicht zum Nachweis des Papaverins (I) und seiner Salze aufgenommen. Als Begründung könnte angenommen werden, daß damals noch keine Untersuchungen zur Frage vorlagen, inwieweit die sog. „Coralyn-Reaktion“, die Umsetzung von Papaverin (I) mit Schwefelsäure und Acetanhydrid, für dieses Alkaloid spezifisch ist.



Anfang der dreißiger Jahre publizierte dann *Ekkert*⁴⁾ zwei Arbeiten und beschrieb eine Farbreaktion des Papaverins (I) mit Benzoylchlorid/Zinkchlorid. Er erhielt ebenfalls grüngelb fluoreszierende Lösungen, beschreibt aber lediglich diese Beobachtung und untersuchte den chemischen Verlauf dieser Umsetzung und das Reaktionsprodukt nicht. Zur Frage der Spezifität seines Papaverin-Nachweises fand *Ekkert*⁴⁾, daß das Perparin (III) ebenfalls in eine fluoreszierende Verbindung übergeführt wird. Anscheinend hat *Ekkert*⁴⁾ die Arbeiten von *Schneider* und Mitarbeitern²⁾ nicht beachtet. Den Zusammenhang zwischen den Arbeiten von *Schneider*²⁾ einerseits und *Ekkert*⁴⁾ andererseits erkannte erst 1936 *W. Awe*⁵⁾. Er interpretierte die Ergebnisse beider Arbeitsgruppen zusammenfassend, legte die Nachweisgrenze für Papaverin (I) fest (sie liegt bei 0,001 mg), isolierte das Produkt, das bei der Reaktion nach *Ekkert*⁴⁾ entstand, und schlug die Coralyn-Probe als Arzneibuchreaktion vor. Auf dieser Publikation von *Awe*⁵⁾ bauen fast alle weiterführenden Arbeiten über die Coralyn-Reaktion auf⁶⁾. Vor kurzer Zeit wurde der Vorschlag von *W. Awe*⁶⁾ im DAB 7/DDR/64⁷⁾ berücksichtigt, nachdem auch *W. Poethke*⁷⁾ diese Reaktion in seinen Monographieentwurf „Papaverinhydrochlorid“ aufgenommen hatte und die Reaktion in den neuesten Auflagen einiger Lehrbücher der pharmazeutischen Chemie besprochen wurde^{8),9)}.

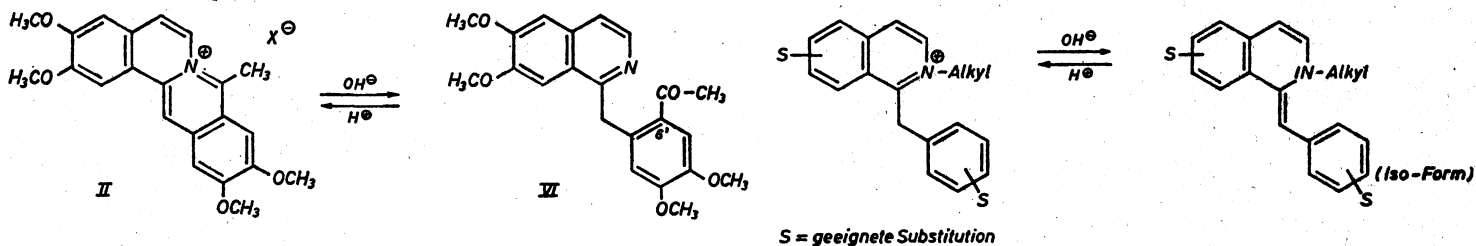
*) Auszug aus der Habilitationsschrift W. Wiegrebe, Braunschweig 1966.
**) Herrn Apotheker Dr.-Ing. Lutz Wiegrebe, Bartrup, zum 65. Geburtstag gewidmet.



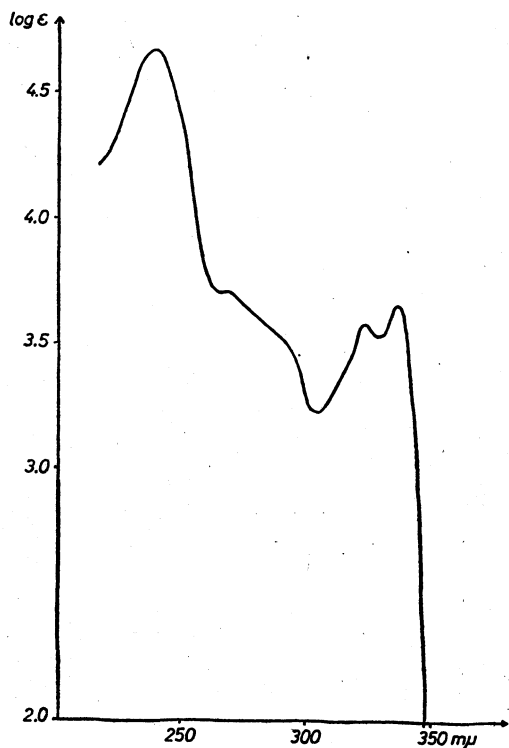
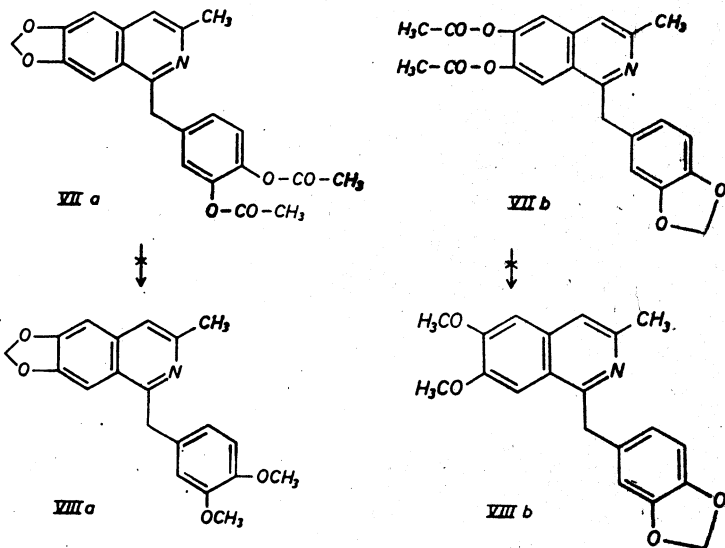
In der Literatur wird ausgeführt, daß das dem Papaverin (I) verwandte „Eupaverin“ (IV)¹⁰⁾ unter den Bedingungen der Coralyn-Reaktion keine Fluoreszenz entwickelt. Diese anscheinend widerspruchsvolle Beobachtung stammt von *Ekkert*⁴⁾ und wurde von *Awe* und Mitarbeitern erstmals weitergehend untersucht⁶⁾,¹⁰⁾. Sie konnten weder durch Erhitzen auf dem Wasserbad aus Alteupaverin (IV) mit Acetanhydrid/Schwefelsäure noch unter drastischen Bedingungen ein Coralyn-Analogon erhalten¹⁰⁾. Es entstand eine Verbindung vom Schmp. 169°, die *Awe* und Mitarbeiter als Aceto-alteupaverin ansprachen. Die Autoren publizierten für diese Verbindung ein Verbrennungsergebnis¹⁰⁾, das sich nur mit einem Kristall-Methanol-Gehalt der Base vereinbaren ließ. Außerdem sind zwei Kristallformen mit verschiedenen Schmelzpunkten angegeben, die im Mischschmelzpunkt keine Depression zeigen. *Halpaap*^{10b), d)} setzte Alteupaverin (IV) bei der Siedetemperatur des Acylierungsgemisches um und verwandte bei der Aufarbeitung Aluminiumoxid, das nach *Brockmann* standardisiert worden war. Arbeitet man *Halpaaps* Vorschrift^{10d)} nach, so ist das Eluat der Säule praktisch alkaloidfrei. Das ließ den Schluß zu, daß die Base, die bei der Umsetzung entstanden war, saure Gruppen enthielt oder aber funktionelle Gruppen, die unter dem Einfluß des schwach basischen Aluminiumoxides in saure Gruppen umgewandelt wurden (Laktone, Phenolester...). Wir ersetzen daher das Aluminiumoxid nach *Brockmann* durch ein neutrales Aluminiumoxid geringerer Aktivität und isolierten aus dem Eluat in maximal 6 proz. Ausbeute eine Substanz vom Schmp. 167° (*Halpaap*^{10b), d)} gibt die Schmelzpunkte 169° und 175° an). Das IR-Spektrum zeigte im Bereich um 1680/cm keine Bande, sodaß ein Acetophenon-Derivat ausgeschlossen werden mußte (6'-Aceto-papaverin (VI), das aus Coralyn (II) durch Laugeneinwirkung entsteht²⁾, absorbiert bei 1672/cm). Substanz Schmp. 167° wies eine Carbonyl-Bande bei 1782/cm auf. Löste

***) Akademie-Verlag, Berlin 1964.

****) „Eupaverin“ war ursprünglich der Handelsname für Substanz IV, das 1-(3',4'-Methylenedioxybenzyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-isochinolin. Zur Zeit wird das 1-Benzyl-3-äthyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (V) als „Eupaverin“ bezeichnet. Unsere Untersuchungen gingen von IV aus, das im Folgenden „Alteupaverin“ genannt wird.

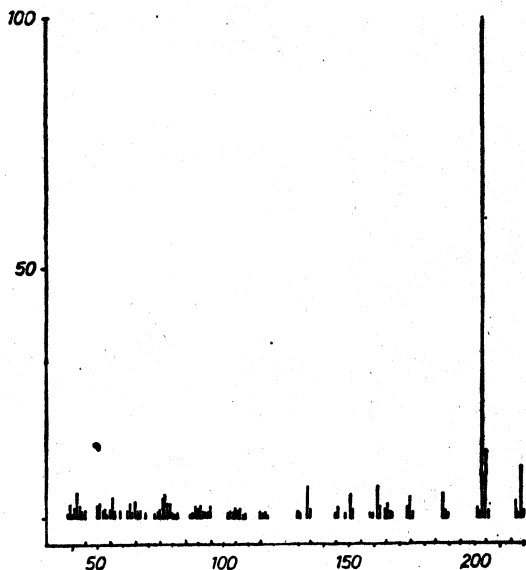


man diese Verbindung in wenig Aethanol, fällte sie mit Wasser kolloid aus, und gab man Lauge hinzu, so wurde die Mischung sofort klar, verfärbte sich aber anschließend rotbraun. Das sprach — zusammen mit der IR-Absorption — für ein Brenzkatechin-Derivat als Diacetat. Brenzkatechin-Diacetat selbst absorbiert bei 1772/cm und zeigt das gleiche Verhalten gegenüber wäßriger Lauge. Aus Analogiegründen wurde das Verhalten von Brenzkatechin-Diacetat in Methylchloridlösung gegenüber Aluminiumoxid nach Brockmann geprüft. Brenzkatechin absorbiert bei 278 m μ , sein Diacetat bei 261 m μ . Das bot eine einfache Differenzierungsmethode. Gibt man die Methylchloridlösung des Diacetates über eine Aluminiumoxid-Säule, so wird fast $\frac{1}{3}$ auf der Säule zurückgehalten; nach dem Eluieren erwies sich, daß das Diacetat auf der Säule verseift worden war. Auf Grund dieser Befunde wurden die Alternativstrukturen VIIa und VIIb für die Verbindung Schmp. 167° angenommen, die außerdem durch das UV-Spektrum (Abb. 1) — λ max 239 (log ϵ = 4,67); 265—269 Schulter (log ϵ = 3,71); 323 (log ϵ = 3,58); 336 (log ϵ = 3,66) —, die Verbrennung und die Acetylgruppen-Bestimmung gestützt werden.

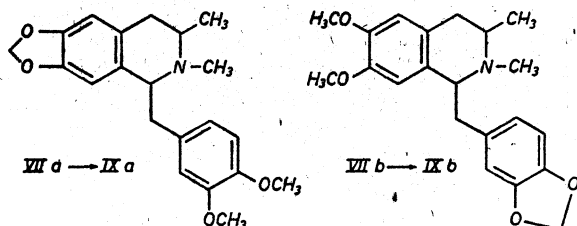


Zwischen beiden Strukturen sollte durch Methylieren mit Diazomethan nach Bredereck¹¹⁾ entschieden werden. Erwartet wurden die Substanzen VIIIa oder VIIIb¹²⁾. Es entstand jedoch eine andersartige Verbindung. Deren UV-Spektrum wies den gleichen Chromophor wie das Ausgangs-Diacetat auf, im IR-Spektrum waren keine Carbonyl-Banden zu sehen. Das Verhalten gegenüber wäßriger Lauge zeigte, daß keine phenolische oder Phenolester-Gruppe vorlag. Das Ergebnis der Verbrennung konnte jedoch bisher nicht sinnvoll interpretiert werden. Die Verbindung konnte in ihr N-Methyljodid überführt werden, dessen wäßrige Lösung sich auf Zusatz von Lauge gelb färbte. Diese Reaktion geben N-quartäre 1-Benzylisochinoline. Sie beruht auf der Bildung der Iso-Form eines N-Alkyl-1-benzylisochinolins¹³⁾. Dieser Befund deutet im vorliegenden Fall darauf hin, daß der Benzylrest mit dem Isochinolin-Teil der Molekel verbunden ist.

Durch eine massenspektroskopische Untersuchung^{*)} konnte zwischen VIIa und VIIb unterschieden werden. In einer „Eintopf“-Reaktion wurden 20 mg VII durch Lauge und Dimethylsulfat unter Wasserstoff als Schutzgas verseift, O-methyliert und N-quaternisiert. Vor allem die Quaternisierung machte wegen der Methylgruppe am C-3 Schwierigkeiten. Die N-quartäre Base wurde mit Natriumborant zum Tetrahydroisochinolin-Derivat (IXa oder IXb) reduziert, dessen Massenspektrum aufgenommen wurde. Das Spektrum zeigte in Analogie zu der Arbeit von M. Ohashi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma, W. A. Shusarchyk und C. Djerassi¹⁴⁾ als stärksten Peak das 3,4-Dihydroisochinolinium-Ion m/e 204. Diesem Molekulargewicht entspricht zwar das 2,3-Dimethyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisochinolinium-Ion aus VIIa, aber nicht das 2,3-Dimethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium-Ion (Mol.-Gew. 220), das aus VIIb entstehen sollte (Abb. 2).



*) Dieses Massenspektrum wurde für mich freundlicherweise von den Herren Dr. Dolejš und Dr. Hanuš, Prag, aufgenommen und interpretiert. Ich bin dafür sehr dankbar.



Das Auftreten des Diacetates widerlegt die von Aue und Mitarbeitern^{10d)} vertretene Auffassung, unter den von ihnen angewandten Bedingungen der Alteupaverin-Acylierung würden die Methylendioxy-Gruppen nicht zu den entsprechenden Phenolen aufgespalten. Es steht aber nach unseren Versuchen nicht fest, ob die freien Phenole als echte Zwischenprodukte auftreten, obwohl wir bei einer veränderten Aufarbeitung der Acylierungsreaktion am Alteupaverin (IV), die jedoch ein Erwärmen mit n HCl einschloß, ein Diphenol Schmp. 203° isolierten, das sich gegenüber wäßriger Lauge wie das Diacetat VIIa verhält. Setzte man reines Diacetat VIIa mit n HCl um, so erhielt man in geringer Menge ein Diphenol Schmp. 233°, dessen IR-Spektrum dem Spektrum des Diphenols Schmp. 203° so ähnlich ist, daß eine Polymorphie nicht auszuschließen ist.

Die Bildung des Diacetates gibt zugleich eine Erklärung für die schlechten Ausbeuten an dieser Substanz. Bei der Umsetzung muß Formaldehyd frei werden, der entweder mit CH-aciden Gruppen (z. B. der Methylengruppe C-9¹⁵) oder Zentren erhöhter Elektronendichte (C-5, C-8, C-2' oder C-6' in IV) unerwünscht reagieren kann. Wir versuchten, den Formaldehyd aus der Reaktionslösung nachzuweisen, erhielten jedoch mit Schiffs Reagenz nur eine undeutliche Reaktion. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung wurde nur Aceton als Carbonylsplattstück nachgewiesen, dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon fast schmelzpunktrein anfiel. Unsere Vermutung, das Aceton stamme aus der Methylgruppe am C-3 und den C-Atomen 3 und 4 des Isochinolin-Ringes (Formel IV), erwies sich als falsch, da beim Umsetzen von Papaverin (I) mit dem Acylierungsgemisch bei 130° nicht Acetaldehyd, sondern ebenfalls Aceton frei wurde. Die Blindprobe — ohne Alkaloid — fiel negativ aus.

Es war aufgefallen, daß beim wiederholten Umkristallisieren des Diacetates VIIa aus Methanol wenige Prismen sehr viel schwerer löslich waren als die seidigen Nadeln des Diacetates. Diese Prismen konnten in maximal 1,5% Ausbeute gewonnen werden. Nach der Verbrennung handelt es sich um eine Verbindung $C_{21}H_{17}NO_5$. Die Strukturklärung wird in einer weiteren Mitteilung beschrieben¹⁶⁾.

Beschreibung der Versuche

Darstellung des 1-(3',4'-Diacetoxybenzyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-isochinolin und der Verbindung $C_{21}H_{17}NO_5$.

4 ml Acetanhydrid und 0,8 ml konz. Schwefelsäure p. a. werden in einem 25 ml Erlenmeyer-Kolben mit aufgesetztem Trichter im Abstand von 1 cm über einem Asbestnetz gerade so stark erhitzt, daß das Acylierungsgemisch an den Kolbenwänden heraufzukriechen beginnt. Es darf nicht so stark erhitzt werden, daß ein Kondensat vom Trichterrohr abtropft. Man erhitzt so lange, bis sich die rotbraune Farbe des Gemisches nicht mehr vertieft, gibt 1 g Alteupaverin¹²⁾ hinzu und erhitzt genau 5 Min. lang in der beschriebenen Weise. Dann gießt man in 50 ml Wasser und kocht auf. Die Verkohlungsprodukte ballen sich zusammen und werden abfiltriert. Nach dem Erkalten wird die wieder leicht getrübe Flüssigkeit mit Talk geklärt, nochmals filtriert, mit Ammoniak auf pH 8 eingestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird über Aluminiumoxid „Giulini, annähernd neutral, Aktivitätsstufe III“ filtriert, das Eluat eingedampft und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Durch fraktionierte Kristallisation erhält man VIIa Schmp. 167° und die Prismen, Schmp. 184—185°.

$C_{22}H_{19}NO_6$ (393,4)

Ber.: C = 67,17; H = 4,87

Gef.: C = 67,49; H = 4,93

Acetylgruppen-Bestimmung: Ber.: 21,88; gef.: 22,00.
Verbrennungsergebnis der Prismen Schmp. 184—185°:
Ber. für $C_{21}H_{17}NO_5$ C = 69,41; H = 4,71
Gef.: C = 69,41; H = 4,64

Die Ausbeuten an VIIa und den Prismen Schmp. 184—185° sind sehr schwankend. Durch die im theoretischen Teil beschriebene Farbreaktion mit Lauge kann das Rohprodukt der Acylierungsreaktion grob analysiert werden: färbt sich die kolloide Lösung der Basenfraktion auf Laugezusatz nicht und bleibt trübe, so liegt fast ausschließlich der in Prismen kristallisierende Stoff vor; wird die Lösung durch Lauge sofort klar und dann durch Zersetzungsprodukte rotbraun und trübe, so ist im wesentlichen VIIa entstanden. Wird die Lösung nicht ganz klar, färbt sich aber braunrot, so enthält die Mischung VIIa und die Substanz Schmp. 184—185°. In vielen Fällen gelang es auch unter den oben ausführlich beschriebenen Umsetzungsbedingungen nicht, kristalline Produkte zu isolieren. Die Ausbeute an VIIa betrug bei Ansätzen von 1 g IV etwa 6%, sehr oft aber wesentlich weniger, die Ausbeute an Prismen vom Schmp. 184—185° 1,5% (in einem Fall 7%). Setzt man größere Mengen Alteupaverin (IV) ein, so sinkt die prozentuale Ausbeute.

Zur Isolierung carbonylhaltiger Spaltprodukte wurde ein Acylierungsansatz von IV im Fraktionierkolben unter einem kräftigen N_2 -Strom erhitzt. Der Destillationsansatz tauchte in salzsaure 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung ein. In dieser Vorlage schieden sich gelbe Flocken ab, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser bei 124° schmolzen und im Mischschmp. mit Aceton-2,4-Dinitrophenylhydrazon keine Depression zeigten.

Zur Frage der Verseifung von Brenzkatechin-Diacetylestere-Derivaten an schwach basischem Aluminiumoxid wurde Brenzkatechin-Diacetat hergestellt¹⁷⁾. 150 mg dieser Substanz wurden in 100 ml Methylchlorid gelöst und über 20 g Aluminiumoxid nach Brockmann filtriert. Durch Nachwaschen mit Methylchlorid wurde das Eluat auf 100 ml ergänzt und eingedampft. Der Rückstand — 104 mg — bestand nach dem UV-Spektrum aus dem Diester. Die auf der Säule verbliebene Substanz wurde mit Methylchlorid/Methanol 4:1 (v/v) eluiert und erwies sich als Brenzkatechin.

Umsetzung von VIIa mit Diazomethan

200 mg VIIa wurden in 20 ml Methanol gelöst, mit der ätherischen Lösung von Diazomethan aus 1 g Nitrosomethylharnstoff versetzt und 48 Std. lang stehen gelassen. Die gleiche Operation wurde noch einmal wiederholt. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Diazomethans und Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Aether aufgenommen, zur Trennung von nichtbasischen Bestandteilen mit n HCl ausgeschüttelt und die HCl-Phase natronalkalisch gemacht. Die Lösung wurde trübe, verfärbte sich aber nicht. Sie wurde mit Aether ausgeschüttelt, die Aetherphase an Aluminiumoxid nach Brockmann gereinigt und abgedampft. Es resultierte ein schwach gelbes Öl, das beim Anfeuchten mit Methanol kristallisierte und aus diesem Lösungsmittel unter großen Verlusten umkristallisiert werden konnte.

Schmp. 132°, die Substanz war dünnschichtchromatographisch einheitlich.

Gef.: C = 66,19; H = 5,80; N = 3,84%.

15 mg der Substanz Schmp. 132° wurden durch einstündiges Erhitzen mit Methyljodid im Rohr auf 100° in ihr N-Methyljodid umgewandelt, das als Rohprodukt bei 247° (Zers.) schmilzt und in wäßriger Lösung mit Kalilauge eine gelbe Fällung gibt (s. theoretischer Teil).

Massenspektrometrische Untersuchung des VIIa-Derivates

20 mg VIIa wurden in 5 ml Wasser und 1 ml 2n HCl durch Erwärmen auf 30—40° gelöst, kräftig gerührt, ständig mit H_2 begast und mit 3 ml 40proz. KOH versetzt. Es wurde eine hellbraune klare Lösung erhalten, zu der 4 ml Dimethylsulfat zugegeben wurden. Die Lösung zeigte nach 1/4 Std. saure Reaktion. Noch zweimal wurden Lauge und Dimethylsulfat hinzugegeben, nach der letzten Alkalizugabe wurde 1/2 Std. lang gerührt. Beim Abkühlen setzten sich verharzte Massen an der Gefäßwand ab, die überstehende Flüssigkeit wurde schwach salzsauer gemacht, mit Talk geklärt und etwa auf die Hälfte ihres Volumens im Vakuum

eingengt. Durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat entstand bei pH 6 eine schwache Trübung durch tertiäre Basen, die mit Aether ausgeschüttelt wurden.

Die so behandelte Lösung der quartären Verbindung wurde zu 0,5 g Natriumborhydrid in 20 ml Äthanol getropft, die Mischung kurz zum Sieden erhitzt, über Nacht stehen gelassen und wie üblich aufgearbeitet. In der Basenfraktion waren dünn-schichtchromatographisch 7 Substanzen, darunter drei *Dragendorff*-positive Verbindungen mit den Rf-Werten 0,90; 0,54 und 0,39 (Spuren) nachzuweisen (Kieselgel G, Laufmittel: Aceton 30, Methanol 12,5, Wasser 7,5). Durch zweimaliges Auftrennen in je 50 Fraktionen zu 1,5 ml an Kieselgel mit dem erwähnten Fließmittel gelang es, die Substanz mit dem Rf-Wert 0,54, die nach dem UV-Spektrum (λ max = 287 m μ) das gesuchte Tetrahydroisochinolin-Derivat war, so weit zu reinigen, daß dünn-schichtchromatographisch keine Verunreinigungen mehr nachzuweisen waren, im UV-Spektrum jedoch ein Maximum bei 335 m μ mit vergleichsweise sehr niedriger Extinktion auf eine geringfügige Beimengung nicht quaternisierter Aromaten-Base hinwies. Es gelang nicht, das Tetrahydroisochinolin-Derivat als Base zu kristallisieren, so daß zur massenspektroskopischen Untersuchung das Rohprodukt eingesetzt wurde.

Isolierung des VIIa entsprechenden Diphenols

Beim Versuch, aus einem nicht kristallisierenden Rohprodukt einer Acylierungsreaktion an IV doch noch ein Kristallinat zu erhalten, wurde das Rohprodukt 2 \times mit Aether ausgekocht. Braungefärbte Zersetzungsprodukte blieben zurück. Dem Aether wurden die Basen mit n HCl entzogen, die hellbraun gefärbte Säurephase wurde durch Erwärmen mit Kohle gereinigt, mit Talk geklärt, mit Ammoniak schwach alkalisiert und mit Aether ausgeschüttelt. Aus der getrockneten Aetherphase schieden sich beim Einengen unter Normaldruck Kristalle ab, die sich gegenüber Natronlauge wie VIIa verhielten, aber bei 192° (Zers.) schmolzen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aether stieg der Zersetzungspunkt auf 202°.

$C_{18}H_{15}NO_4$ (309,3) Ber.: C = 69,89; H = 4,89
Gef.: C = 69,75; H = 5,22

350 mg VIIa wurden in 20 ml n HCl 1 Std. lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der Lösung war etwas Kohle zu-

gefügt worden, um Zersetzungsprodukte zu binden. Nach dem Filtrieren in der Hitze wurde gerade so viel Wasser hinzugefügt, daß ölige Abscheidungen wieder in Lösung gingen. Nach dem Alkalisieren mit Ammoniak wurde mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Harzige Bestandteile, die allerdings nach dem Auflösen in warmer 2n H₂SO₄ noch eine positive Reaktion mit *Mayers* Reagenz zeigten, blieben zurück. Der Aether wurde getrocknet und langsam abdestilliert. Dabei kristallisierten 83 mg einer Substanz aus, die sich ab 233° zersetzt, ohne zu schmelzen.

Durch Umkristallisieren aus Aether am Durchlaufextraktor wurde die Verbindung mehrmals gereinigt (Zersetzungspunkt 237°).

$C_{18}H_{15}NO_4$ (309,3) Ber.: C = 69,89; H = 4,89
Gef.: C = 69,89; H = 4,85

Literatur

- ¹⁾ *Wiegrebe, W.*, *Angew. Chem.* **78**, 647 (1966).
- ²⁾ *Schneider, W.*, u. *K. Schroeter*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **53**, 1459 (1920); *W. Schneider* u. *O. Böger*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **54**, 2021 (1921).
- ³⁾ „*Berbin-Nomenklatur*“ s. *W. Awe*, *Arch. Pharmaz.* **270**, 156 (1932).
- ⁴⁾ *Ekkert, L.*, *Pharmaz. Zentralhalle Deutschland* **74**, 411 (1933); **75**, 547 (1934).
- ⁵⁾ *Awe, W.*, *Pharmaz. Zentralhalle Deutschland* **77**, 157 (1936).
- ⁶⁾ *vergl. E. Wegner*, *Pharmaz.* **5**, 445 (1950).
- ⁷⁾ *Poethke, W.*, *R. Wigert* u. *S. Beckert*, *Pharmaz.* **18**, 283 (1963).
- ⁸⁾ *Auterhoff, H.*, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, mitbearbeitet von *J. Knabe*, 3. Aufl., S. 311, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. Stuttgart, 1965.
- ⁹⁾ *Hückel, W.*, *Pharmazeutische Chemie und Arzneimittelsynthese*, 2. Band, 2. Aufl., S. 543; Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1962.
- ¹⁰⁾ a) *Angew. Chem.* **59**, 32 (1947); b) *Halpaap, H.*, *Diss. Braunschweig* 1950; c) *Hertel, O.*, *Diss. Braunschweig* 1953; d) *Awe, W.*, *H. Halpaap* u. *O. Hertel*, *Arzneimittel-Forsch.* **10**, 936 (1960).
- ¹¹⁾ *Bredereck, H.*, *R. Sieber* u. *L. Kamphenkel*, *Chem. Ber.* **89**, 1169 (1956).
- ¹²⁾ D.R.P. 550 122, E. Merck, Darmstadt; C. 1931 II, 1196.
- ¹³⁾ *Decker, H.*, u. *O. Klauser*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **37**, 520 (1904).
- ¹⁴⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2807 (1963).
- ¹⁵⁾ *Späth, E.*, u. *N. Polgar*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **59**, 2787 (1926).
- ¹⁶⁾ *Wiegrebe, W.*, *Arch. Pharmaz.*, im Druck.
- ¹⁷⁾ *Voswinkel, H.*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **42**, 4652, Anmerkung (1909).