

87)

Dithranol-Anion: UV/Vis-Spektrum und chemische Reaktivität

A. Retzow¹ und W. Wiegrebe^{*+}

Institut für Pharmazie der Universität Regensburg,
 Postfach 397, D-8400 Regensburg, Deutschland

(Eingelangt am 12. Juli 1985)

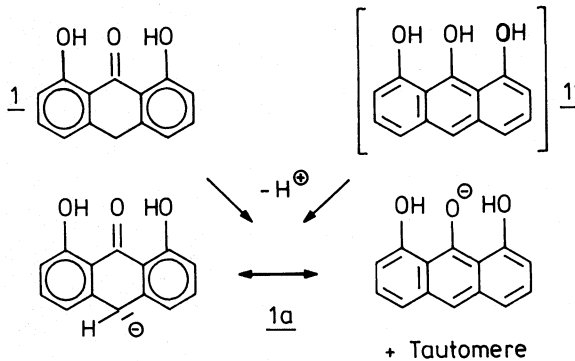
Dithranol-Anion: UV/Vis-Spektrum and Chemical Reactivity

Dithranol and its monoacetate as well as aloin and 9-hydroxyanthracen show a bathochromically shifted band in their electronexcitation spectra, when they are taken in alkaline solutions. The spectrum of aloin-anion was correlated with the isomerisation of aloin B into aloin A. These results and the Diels-Alder-reactivity of dithranol-anion indicate that R a a b's biochemically highly active species, derived from dithranol, is its anion.

(Keywords: Psoriasis, dithranol-anion, electron excitation spectra, Diels-Alder-reaction)

Das Antipsoriatikum Dithranol (Cignolin[®]) liegt nach IR-Spektren als Feststoff und in CHCl₃ als 1,8-Dihydroxy-9-anthron (**1**) vor. Es läßt sich zu 1,8,9-Triacetoxyanthracen (**2**) acetylieren, vielleicht wird es deswegen gelegentlich als 1,8,9-Trihydroxyanthracen (**1'**) formuliert (z. B. Pharm. Brit. 1973; Pharm. Helv. VI). Es gibt bisher keine gesicherten Hinweise auf die Existenz von **1'**, das als 14π-Elektronensystem labiler als **1** mit zwei 6π-Elektronensystemen wäre². – **1** wird zum Anion **1a** deprotoniert, das auch aus **1'** entstünde.

Abbildung 1



R a a b³ untersuchte die enzymhemmenden Eigenschaften von **1** in Dimethylformamid (DMF): Nach Bestrahlung einer Dithranol-DMF-Lösung findet er eine stärkere Hemmung der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase als ohne Bestrahlung. Er schließt daraus auf eine „biochemisch hochaktive Substanz“ und bildet deren Elektronenanregungsspektrum (EAS) in DMF ab, das deutlich von dem des Dithranols (**1**) in Methanol abweicht.

* Herrn Prof. Dr. O.-E. S c h u l t z, Kiel, zum Gedächtnis.

Durch Solvatochromie lassen sich diese Unterschiede nicht erklären. Wir haben daher die UV/Vis-Spektren von **1** und seinen Acetaten **2**, **3** und **4**⁴ in MeOH und DMF untersucht. Zum Vergleich wurden die Spektren von 1,8-Dihydroxy-anthrachinon (**5**)⁴, 9-Anthron (**6**)⁵, 10,10-Di-n-propyl-1,8-dihydroxy-9-anthron (**7**)⁴, dessen Diacetyllester **8**⁴, 2,2'-Dihydroxybenzophenon und Aloin (**9**)⁶ aufgenommen.

Abbildung 2

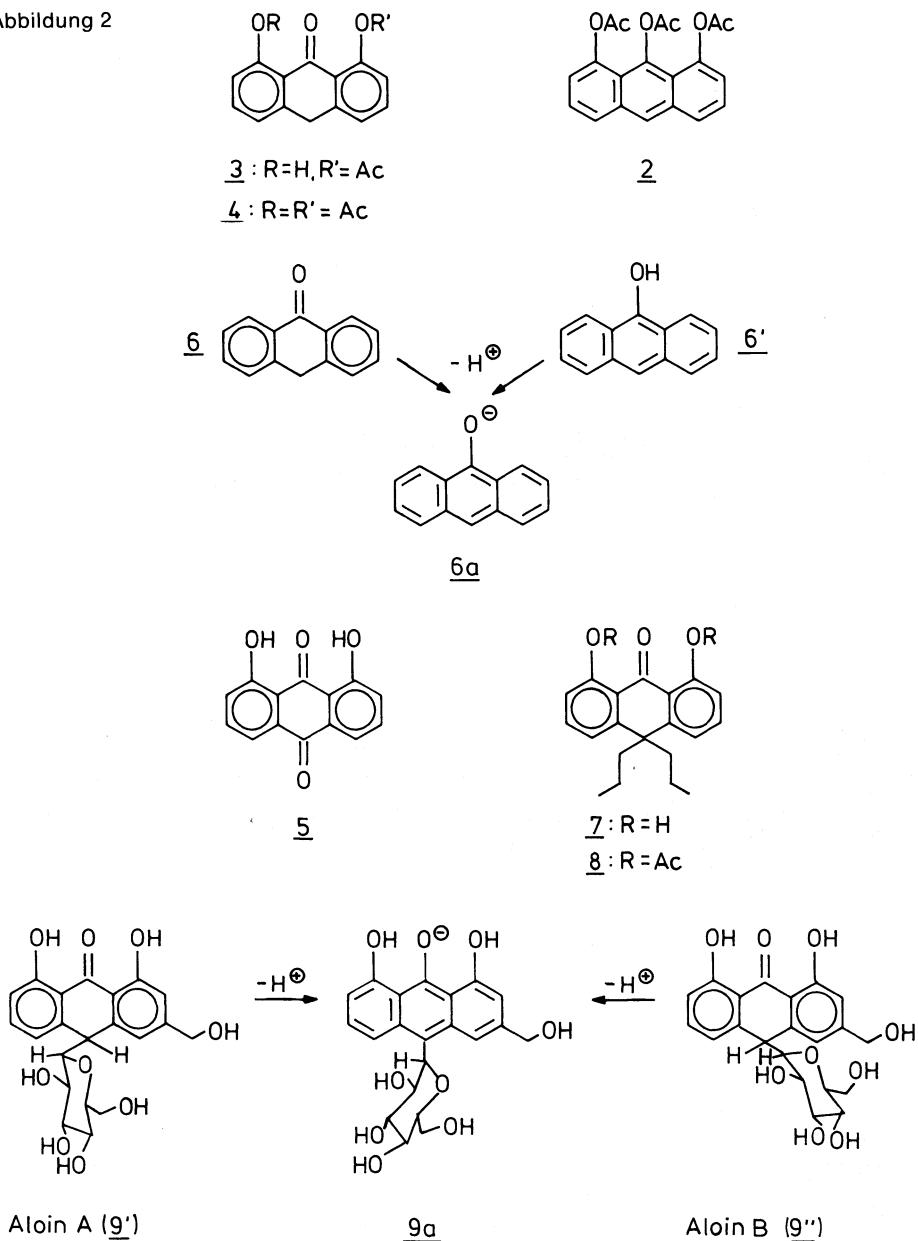


Tabelle 1: UV/Vis-Spektren.

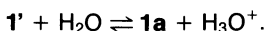
Verbindung	Absorptionsmaxima in nm			
	DMF		MeOH	
	λ_{\max}	$\log \epsilon$	λ_{\max}	$\log \epsilon$
1	480	3,25	355	4,00
	451	3,66	288	4,02
	427	3,73	257	4,10
	393	4,29		
	373	3,98		
	355 (sh)	3,52		
2	395	3,87	392	3,86
	374	3,95	372	3,94
	355	3,83	353,5	3,76
	338	3,57	337	3,59
			254	4,75
			217,5	4,16
3	495 (sh)	3,44	445 (sh)	2,45
	469	3,70	357	3,59
	445	3,70	283	3,98
	396	4,35	258	4,03
	376	3,98		
	315 (sh)	3,35		
4	403 (sh)	3,54	400 (sh)	2,93
	396	3,66	380	3,10
	372	3,57	360	3,23
	353	3,42	310 (sh)	3,50
			259	4,37
			241	4,06
5	428–430	3,95	428–430	3,95
	281	3,91	283	3,96
			272	3,95
			253,5	4,23
6	410 (sh)	3,47	370–375	2,64
	387	3,65	310 (sh)	3,63
	366	3,68	270 (sh)	4,33
	350 (sh)	3,45	258	4,48
	334 (sh)	3,28		
	309	3,52		
7	367–369	4,00	366	4,00
	295	4,04	293,5	4,07
			267,5	3,97
			258,5	3,96
			252	3,96

Tabelle 1: Fortsetzung.

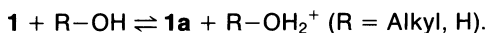
Verbindung	Absorptionsmaxima in nm			
	DMF		MeOH	
	λ_{\max}	$\log \epsilon$	λ_{\max}	$\log \epsilon$
8	370	2,37	370 (sh)	1,94
	313 (sh)	3,58	350 (sh)	2,20
	275	4,18	310 (sh)	3,61
2,2'-Dihydroxy- benzophenon	334	3,74	273–274	4,18
			335	3,74
			260	4,05
9 (Aloin Pharm. Helv. VI)	485 (sh)	3,39	357,5	4,07
	455	3,63	295,5	3,97
	430,5	3,64	268	3,91
	395,5	4,23	259	3,83
	375,5	3,98	250 (sh)	3,78
	358 (sh)	3,72		
	295 (sh)	3,66		

3 und **9** zeigen beim Übergang von MeOH zu DMF die bei **1** beobachtete langwellige Vorbande, die wir bei **6** diskutieren. **4** liegt in Dichlormethan als Anthron vor (Maxima bei 270 [4,34] und 360 [2,52] nm), in Methanol und DMF als Anthracenderivat. Deprotonierung von **4** führt nicht zu einer Vorbande; bisher können wir diesen Befund nicht schlüssig erklären. **5**, **7**, **8** und 2,2'-Dihydroxybenzophenon liefern auch in DMF Anthronspektren. Somit ist zumindest ein (acides) H an C-10 Voraussetzung für die spektralen Veränderungen vom Anthron- zum Anthracentyp: Das Spektrum von **1** in DMF entspricht wie das von **2** einem Anthracenderivat.

Beim Verdünnen einer frisch hergestellten Lösung von **1** in DMF durch MeOH tritt das Anthronspektrum wieder auf; schon 20 % DMF in MeOH verändern das Spektrum von **1** auf den Anthracentyp hin. Sa e M e l o et al.⁷ studierten das Verhalten von **1** in wäßrigen Lösungen verschieden basischer pH-Werte, fanden einen isosbestischen Punkt bei 360 nm und schlossen daraus, daß nur zwei Spezies in folgendem Gleichgewicht vorliegen:



Da das kurzwellige Maximum nach wie vor bei ca. 365 nm liegt, dort absorbiert **1**, schlagen wir ein Gleichgewicht ausgehend von **1** vor, zumal nach unseren NMR-Untersuchungen die C-10-Protonen in **1** etwa gleich schnell wie die OH-Protonen mit D₂O austauschen:



Die spektralen Veränderungen bei **1**, **3**, **4** und **9** weisen die (partielle?) Umwandlung des Anthron – in einen Anthracenchromophor nach; ob es sich im Fall **1** dabei um **1'** oder **1a** handelt, bleibt danach offen. Die langwelligeren Vorbanden bei **1** in DMF, die bei **2** (auch in DMF) fehlen, deuten auf **1a** hin. Sa e M e l o et al.⁷

ordnen die bei **1** in EtOH auftretende Schulter bei 392 nm **1a** zu. Während bei **3** (Abb. 4) die Vorbanden stark ausgeprägt sind, fehlen diese bei **4** (Abb. 5). Wegen dieser Banden untersuchten wir das System 9-Anthron (**6**) / 9-Hydroxyanthracen (**6'**) / 9-Hydroxyanthracen-Anion (**6a**); das Gleichgewicht $6 \rightleftharpoons 6'$ ist häufig untersucht worden^{8a-8f}.

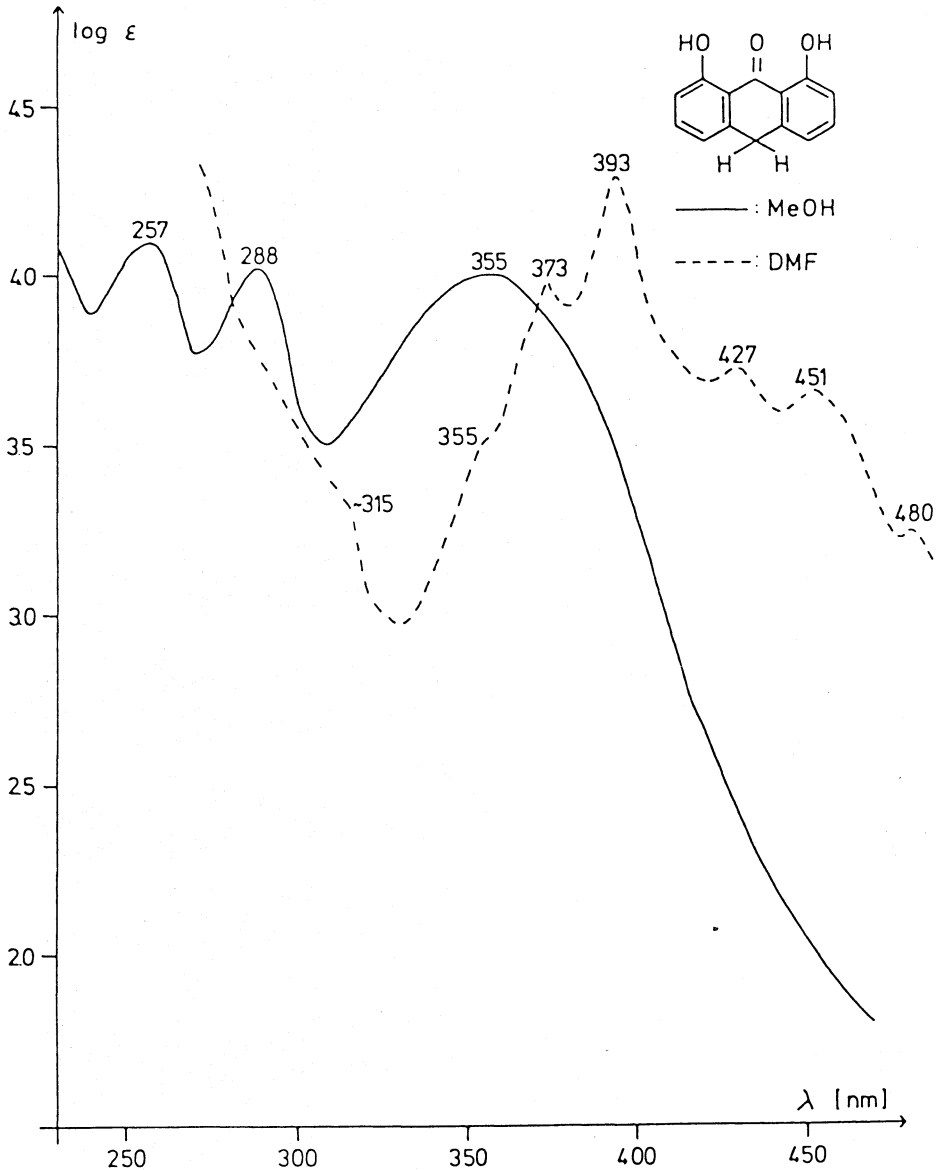
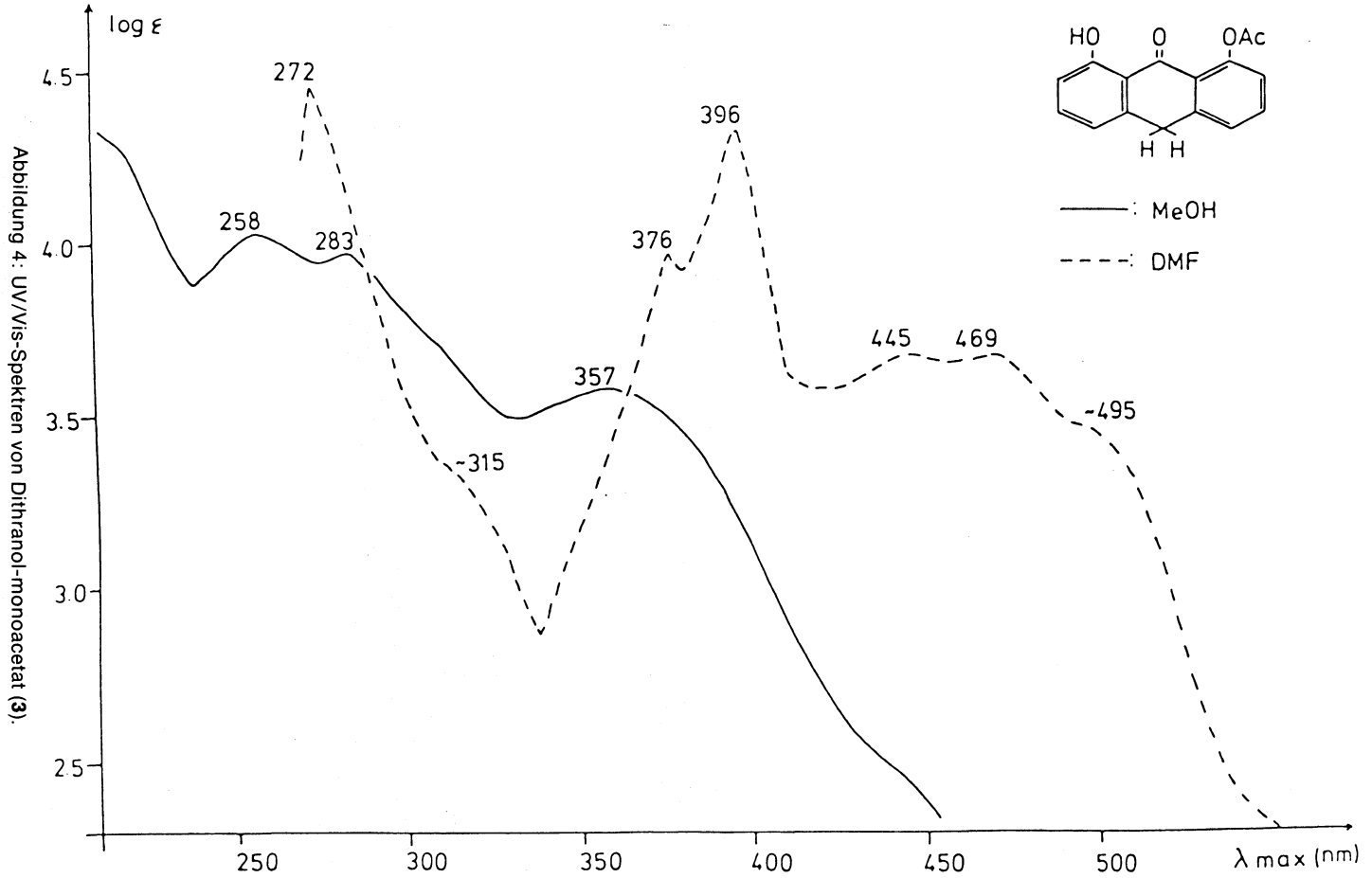


Abbildung 3: UV/Vis-Spektren von Dithranol (1).



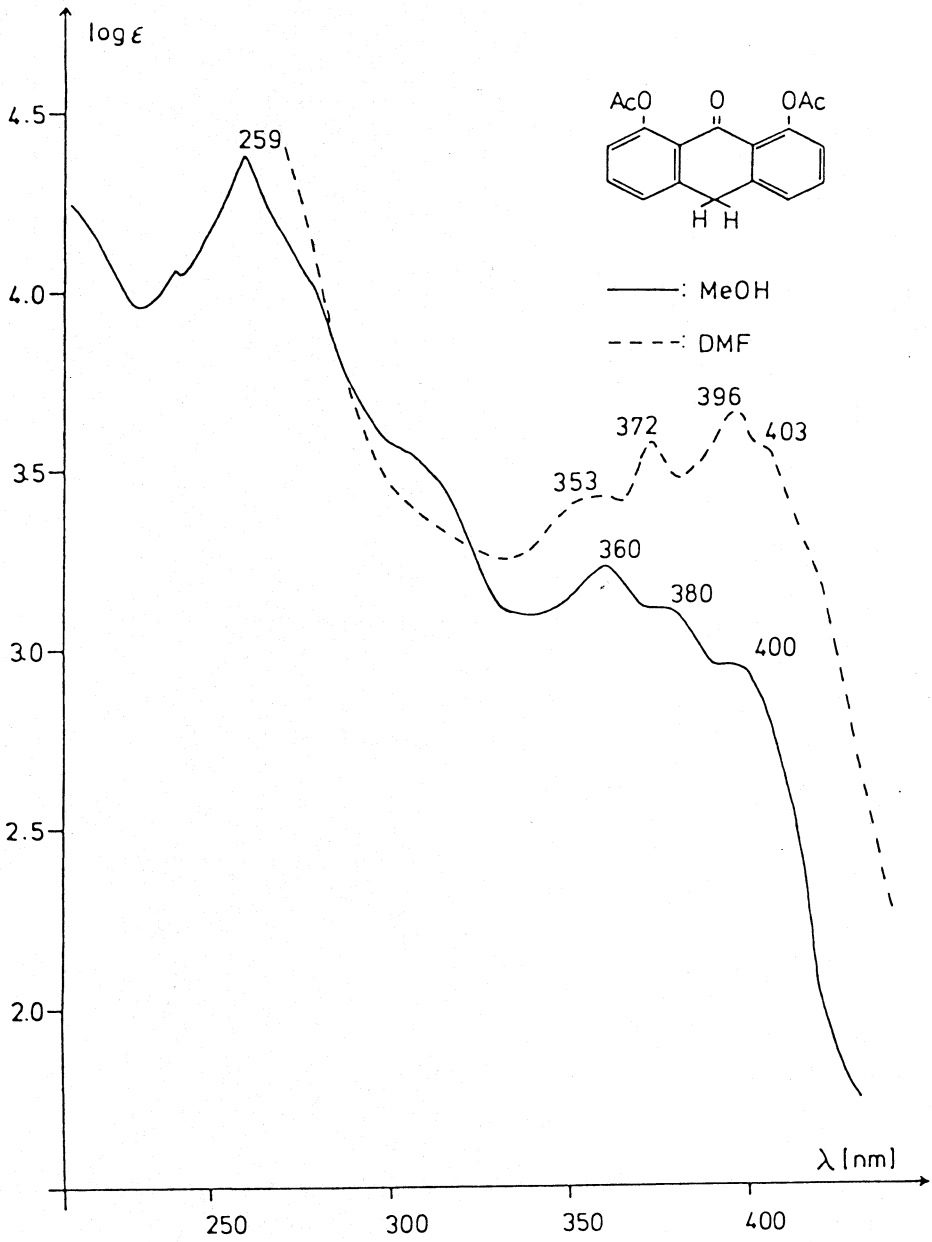
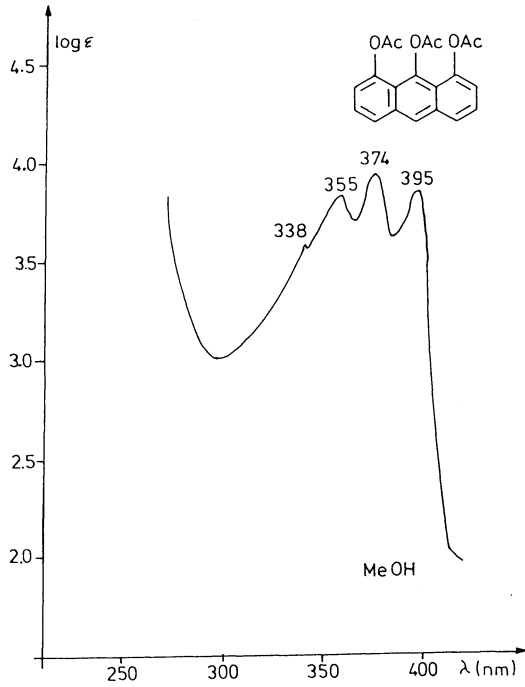
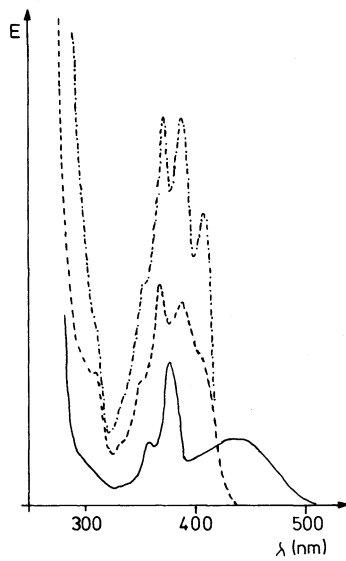


Abbildung 5: UV/Vis-Spektren von Dithranol-diacetat (4).

Abbildung 6: UV/Vis-Spektren von Dithranol-triacetat (**2**) in MeOH.Abbildung 7: UV/Vis-Spektren von 9-Anthron (**6**) bzw. 9-Hydroxyanthracen (**6'**):

- . - . - : 9-Hydroxyanthracen (**6'**) in Toluol.
- · - · - : 9-Anthron (**6**) in DMF.
- : 9-Anthron (**6**) in MeOH + 0,1 N NaOH.

Wir haben **6'** modifiziert nach N u k a d a⁹ hergestellt und die Toluollösung von **6'** direkt vermessen (Abb. 7). Während **6** in MeOH mit höchster Extinktion bei 258 nm absorbiert (Tab. 1, überwiegend Anthrontyp), zeigt **6'** ein typisches Anthracenspektrum (Abb. 7 -.-.-); in DMF zeigt **6'** das gleiche Vibrationsaufspaltungsmuster der dem ${}^1L_a \leftarrow {}^1A$ -Übergang (?)¹⁰ entsprechenden Bande, doch ist die längstwellige Vibrationsaufspaltung nur als Schulter vorhanden. B a b a und T a k e m u r a^{8b} beschreiben die gleiche Beobachtung bei den Spektren von **6** und **6'** in Benzol/Triethylamin und erklären das mit H-Brücken zwischen der OH-Gruppe und NEt₃. Ein ähnliches – unsymmetrisches – Assoziat formuliert G e i g e r¹¹ als Erklärung für seine NMR-Befunde im System Dithranol/Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA). – Erst bei der Deprotonierung von **6** in MeOH mit 0,1 N NaOH zu **6a** tritt eine breite Vorbande auf, die wir als Indiz des Anions werten. Da **1** auch in HMPA die vom DMF bekannten Vorbanden zeigt, könnte es sich bei G e i g e r's Untersuchungen auch um ein **1a**-HMPA-Assoziat handeln. – Kürzlich konnte K. M ü l l e r¹² das Spektrum des **1**-Monoanions (**1a**) in MeOH durch Deprotonierung von **1** mit 1,2 Molequivalenten NaOH mit einem Diodenarray-Spektralphotometer frei von Zersetzungsprodukten (sog. Dithranolbraun) aufnehmen: Abgesehen von einer hypsochromen Verschiebung – Solvatochromie – entspricht das Spektrum dem von **1** in DMF, und das beweist, daß in DMF **1** zu **1a** deprotoniert wird. NaOH-Zugabe zu **1** in DMF beeinflusst das Spektrum nicht.

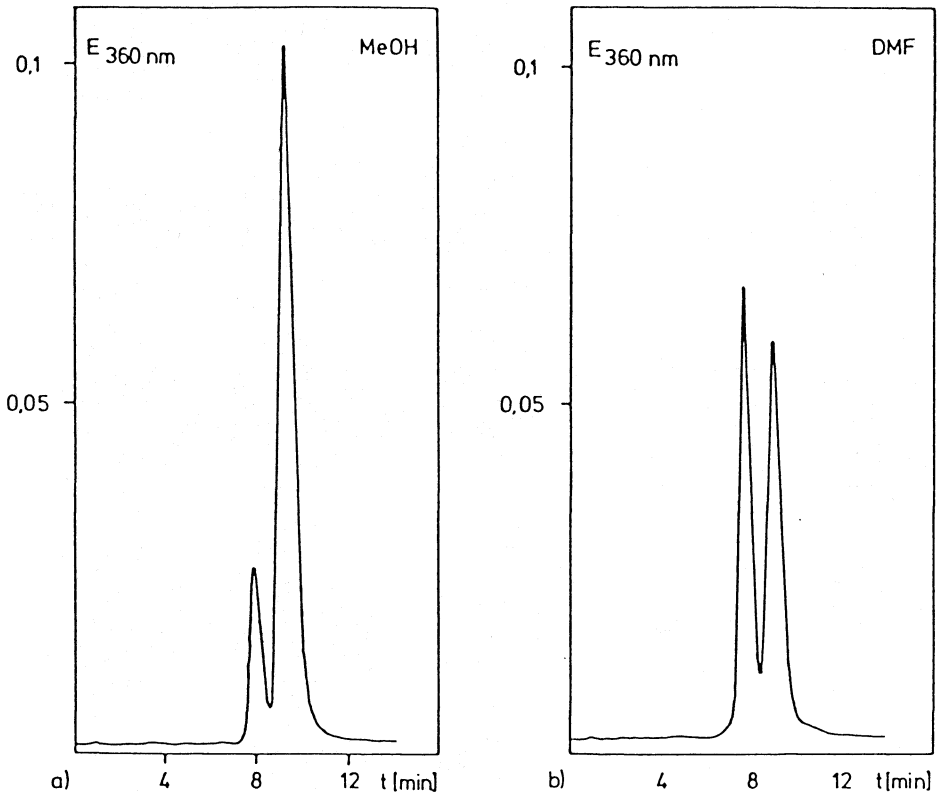


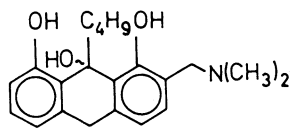
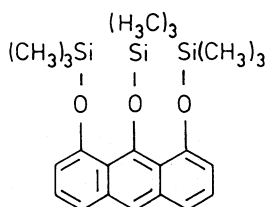
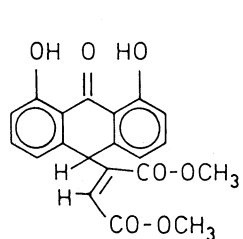
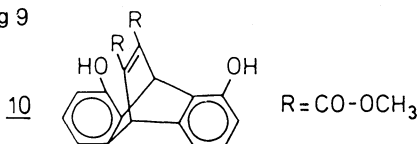
Abbildung 8: HPLC-Trennung der Aloine A und B.

Ein Vergleich der Spektren von **1** und **3** einerseits mit denen von **4** und **6** (jeweils in Methanol) andererseits führt zu dem Schluß, daß starke intramolekulare H-Brücken in **1** (1630 cm^{-1} in KBr, 1632 cm^{-1} in CHCl_3 ¹³) bzw. in **3** (1635 cm^{-1} , KBr⁴) die Anthronform stabilisieren; vgl.¹¹.

Im folgenden beschreiben wir chemische Umsetzungen von **1a** bzw. dem Anthron Aloin (**9**).

9 liegt in zwei diastereomeren Formen vor (Aloine A und B)⁶ (Abb.2), die Franz und Grün¹⁴ durch Boraxlösung ineinander überführten. Das ist mit Deprotonierung zu **9a** und dessen Reprotonierung zu erklären. – Wir haben Aloin B (20 % an Aloin A) in MeOH bzw. DMF gelöst und nach 5 h durch HPLC untersucht: In MeOH ist Aloin B unter diesen Bedingungen beständig, in DMF wandelt es sich in Aloin A um (Abb. 8). **9** zeigt in DMF fast dasselbe EAS wie **1** (Vorbande), das Spektrum entspricht dem Aloin-Anion, zu dessen Beschreibung die Resonanzstruktur **9a** wesentlich beiträgt.

Abbildung 9

Tabelle 2: Umsetzung von Dithranol (**1**) mit Acetylendicarbonsäuremethylester.

Lösungsmittel bzw. Reaktionsbedingungen	Diels-Alder-Produkt 10	Michael-Addukt 11
THF + LiOCH ₃	+	-
DMF + LiOCH ₃	+	-
CHCl ₃ + LiOCH ₃	-	+
DMF/MeOH + LiOCH ₃	+	-
THF	-	-
CHCl ₃	-	-
Toluol	-	-
DMF	+	-
DMF (unter Lichtausschluß)	+	-
DMF + Naphthalin	+	-
DMF + H ₂ SO ₄ (pH 3,6)	+	-
DMF + h·v	+	-

Wenn **1** in DMF als Anthracenderivat **1a** vorliegt, sollte es als Dien in Diels-Alder-Reaktionen reagieren. S c h u l t z und F r e y¹⁵ setzten **1** in THF/LiOCH₃ mit Acetylendicarbonsäuremethylester zum Addukt **10** um, in CHCl₃/LiOCH₃ erhielten sie das Michael-Additionsprodukt **11**. Tabelle 2 zeigt weiterführende Untersuchungen dieser Reaktion: Zusatz des Fluoreszenzquenchers Naphthalin (R a a b³ hatte **1** in DMF bestrahlt – s. o.), Lichtausschluß bzw. Bestrahlung beeinflussen die Reaktion nicht signifikant. Wir hatten nach L ö b e r s Arbeiten¹⁶ über das Anthron-Anthranol-Gleichgewicht und nach R a a b s Befunden eine Photoionisation von **1** als Arbeitshypothese erwogen, die wir nicht bestätigen konnten und die inzwischen von S a e M e l o et al.⁷ ausgeschlossen wurde.

Im Gegensatz zum 9-Anthron-Anion (**6a**), das mit Benzaldehyd zum Benzylidenanthron reagiert¹⁷, ließ sich **1a** nicht mit Benzaldehyd kondensieren: Es entstanden nur Polymere. Die Polymerisationsneigung von **1** in basischem Milieu ist bekannt¹⁸.

Mit (CH₃)₃SiCl entsteht erst bei Zugabe von drei Moläquivalenten n-Butyl-Li in 25 % Ausbeute 1,8,9-Tris-(trimethylsilyloxy)-anthracen (**12**) als einheitliches Produkt. Ohne Basenzusatz reagiert **1** in DMF nicht zu **12**. Während F r e y¹⁹ aus **1** bei der Mannich-Reaktion nur Polymere erhalten hat, gelang die Umsetzung von **1** in DMF mit Eschenmoser-Salz²⁰/n-Butyl-Li zum C-2-Umsetzungsprodukt **13** (Abb. 9). Die o-Substitution folgt aus dem ms-Verlust von Dimethylamin (45 mu)²¹.

Experimenteller Teil

A. Elektronenanregungsspektren (EAS)

10⁻⁴- bis 10⁻⁵-M-Lösungen der entsprechenden Verbindungen wurden frisch bereit. Geräte: SHIMADZU 210 und UVIKON 810 (KONTRON) mit UVIKON-Recorder 21 und temperierbarem Küvettenhalter (Thermostat: HAAKE NB 22). Alle Messungen in Quarzküvetten bei 25°. Slit: 1 nm; scan speed: 100 nm/min; chart speed: 4 cm/min.

B. HPLC-Trennung der Aloine A und B

Je 1,0 mg Aloin wurde in 0,2 ml MeOH bzw. 0,2 ml DMF gelöst und nach 5 h mit Eluens (MeOH/H₂O – 45/55 [v/v]) verdünnt. 20 µl wurden eingespritzt. – Apparative Angaben s.¹⁴.

C. Abfangreaktionen des Dithranol-Anions (**1a**)

9,10-Dihydro-1,8,9-trihydroxy-anthracen-9,10-endo- α,β -maleinsäuredimethylester (**10**)¹⁵

a) 1,13 g (0,005 Mol) **1** werden in 10 ml siedendem absol. THF gelöst und mit 0,25 ml einer 0,5proz. LiOCH₃-Lösung versetzt. Dazu tropft man 1 ml (0,006 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester, erhitzt 2 h unter Rückfluß, destilliert THF i. Vak. ab und kristallisiert den öligen Rückstand mit Benzol. Das Produkt wird in heißem CHCl₃ gelöst und über Kieselgel abgesaugt. Beim Einengen der gelblichen Lösung: weiße Kristalle; Ausbeute: 1,11 g (60,3 %); Schmp. 210–214° (Lit.¹⁵, 200 bis 205°).

C₂₀H₁₆O₇ (368,3):

IR (KBr): 3400–3300 (–OH, breit), 1710 cm⁻¹ (C=O, Ester); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,68 (s, 3H, –OCH₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 5,50 (s, 1H, =CH–), 6,40 bis 7,00 (m, 6H, Aromaten-H), 8,30 (s, 1H, –OH an C₉, austauschbar), 9,01–9,78 (s, breit, 2H, –OH, austauschbar).

b) 1,13 g (0,005 Mol) **1** werden in 10 ml trockenem DMF (Molekularsieb 4 Å) gelöst und auf 70° erhitzt. Dazu tropft man 1 ml (0,006 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester und hält 3 h bei dieser Temperatur; Aufarbeitung s. a). Ausbeute: 0,53 g (29,4 %), analytische Daten s. o.

1,8-Dihydroxy-9-anthron-10-yl-maleinsäuredimethylester (**11**)¹⁵

1,13 g (0,005 Mol) **1** werden in 10 ml siedendem absol. CHCl₃ gelöst und mit 0,125 ml 0,5 proz. LiOCH₃-Lösung versetzt. Dazu tropft man 1,25 ml (0,01 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester und erhitzt 3 h unter Rückfluß. Dann wird i. Vak. eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel; CHCl₃) fraktioniert. 1. Fraktion: Ausgangsmaterial. Aus der 2. Fraktion fällt mit Ethanol ein hellgelber Niederschlag; Ausbeute: 0,35 g (19,4 %); Schmp. 175° (EtOH [Lit.¹⁵, 170–173°]).

C₂₀H₁₆O₇ (368,3):

IR (KBr): 1720 (C=O, Ester), 1630 cm⁻¹ (C=O, Keton); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,45 (s, 3H, -OCH₃), 3,92 (s, 3H, -OCH₃), 6,63–7,60 (m, 8H, =CH- an C-10', =CH- der Maleinsäure, 6 Aromaten-H), 12,43 (s, 2H, -OH, austauschbar).

1,8,9-Tris-(trimethylsilyloxy)-anthracen (**12**)

1,13 g (0,005 Mol) **1** werden unter N₂ in absol. THF gelöst und auf -60° gekühlt. Dazu werden 9,4 ml (0,015 Mol) n-Butyllithium-Lösung gespritzt. Nach Erwärmen auf 0° tropft man 1,63 g (0,015 Mol) (CH₃)₃SiCl in 15 ml absol. THF zu und rührt 15 min. Nach Einengen i. Vak. wird säulenchromatographisch (Kieselgel; CHCl₃) gereinigt. Beim Einengen gelbe Kristalle; Ausbeute: 0,58 g (26,2 %); Schmp. 98° (MeOH).

C₂₃H₃₄O₃Si₃ (442,8):

IR (KBr): 770 cm⁻¹ (O-Si-C); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,27 (s, 27H, Si-CH₃), 6,62–7,93 (m, 7H, Aromaten-H); MS (70 eV): m/e = 442 (100 %, M⁺), 427 (4 %, *412,51; M⁺ - CH₃), 410 (3 %), 366 (2 %), 353 (17 %; M⁺ - OSi(CH₃)₃), 338 (10 %, *323,64; 353 - CH₃), 324 (8 %), 309 (5 %, *260,88), 279 (4 %), 147 (8 %); MS-HR: C₂₃H₃₄O₃Si₃: Ber. 442,18157, Gef. 442,18117; UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 257 (4,85), 287 (sh, 3,69), 356 (3,85), 375 (4,00), 396 (sh, 3,78), 4,20 nm (sh, 3,55).

9-n-Butyl-9,10-dihydro-1,8,9-trihydroxy-2-N,N-dimethylaminomethyl-anthracen (**13**)

2,26 g (0,01 Mol) **1** werden unter N₂ in 90 ml absol. THF gelöst und auf -60° gekühlt. Dazu werden 9,4 ml (0,015 Mol) n-Butyllithium-Lösung gespritzt und portionsweise 1,4 g (0,015 Mol) N,N-Dimethylmethylenimmoniumchlorid²⁰ eingerührt. Man läßt langsam auftauen – rotbraune Suspension. Man rührt 10 min mit 0,7 ml Wasser, engt die Lösung i. Vak. ein und reinigt säulenchromatographisch (Kieselgel; THF): oranges Öl, das auf Zusatz von Ethanol kristallisiert; Ausbeute 0,23 g (6,7 %), Schmp. 106°.

C₂₁H₂₇NO₃ (341,5):

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,56–1,30 (m, 7H, Butyl-H), 1,95–2,28 (m, 2H, Butyl-H), 2,29 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 3,50, 3,80 (AB-System, 2H, J = 13,5 Hz, H-10), 3,86 (s, 2H, -CH₂N(CH₃)₂), 6,61–7,23 (m, 5H, Aromaten-H), 9,43–9,95 (s, breit, 3H, OH, austauschbar); MS (70 eV): m/e = 341 (6 %, M⁺), 323 (6 %, M⁺ - H₂O), 285 (12 %), 284 (63 %, *236,53; M⁺ - C₄H₉), 278 (35 %, *239,27; 323 - NH(CH₃)₂), 261 (5 %), 249 (13 %, *223,03; 278 - C₂H₅), 240 (19 %), 239 (100 %, *201,13; 284 - NH(CH₃)₂), 235 (13 %, *198,65; 278 - C₃H₇), 223 (5 %), 216 (6 %), 165 (10 %); MS-HR: C₂₁H₂₇NO₃: Ber. 341,19908, Gef. 341,19957; UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 209 (4,56), 255 (3,43), 274 (sh, 3,66), 281 (3,71), 297 nm (sh, 3,18).

Dank

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft vielmals für die Förderung dieser Arbeit und den Herren Dr. K. K. Mayer und Doz. Dr. G. Dannhardt für wertvolle Diskussionen. Ferner gilt unser Dank Herrn Dr. Grün für die HPLC-Trennung der Aloine und Herrn R. Obergrossberger für sehr geschickte Mitarbeit.

Literatur

- ¹ Aus der Dissertation A. Retzow, Regensburg, 1981: Pharm. Ztg. **126**, 2565 (1981).
- ² H. J. Roth, K. Eger und R. Troschütz: Arzneistoffanalyse, S. 63, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1981.
- ³ W. P. Raab und B. M. Gmeiner: Dermatologica **150**, 267 (1975).
- ⁴ W. Wiegrebe, A. Gerber, J. Kappler und Chr. Bayerl: Arzneim.-Forsch. **29**, 1083 (1979).
- ⁵ K. H. Meyer und H. Schlösser: Liebig's Ann. Chem. **420**, 126 (1919).
- ⁶ H. Auterhoff, J. Knabe: Lehrbuch der Pharmazeut. Chemie, 11. Aufl., S. 498, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart, 1983.
- ⁷ Th. Saemelo, L. Dubertret, P. Prognon, A. Gond, G. Mahuzier und R. Santus: J. Investig. Dermatol. **80**, 1 (1983).
- ^{8a} H. Baba und T. Takemura: Bull. Chem. Soc. Jpn. **37**, 1241 (1964).
- ^{8b} H. Baba und T. Takemura: Tetrahedron **24**, 4779, 5311 (1968).
- ^{8c} G. Torosian, H. McVeigh, P. J. Kovi und S. G. Schulman: Spectros. Lett. **6**, 77 (1973).
- ^{8d} H. Sterk: Monatsh. Chem. **100**, 916 (1969).
- ^{8e} Y. Bansho und K. Nukada: Bull. Chem. Soc. Jpn. **33**, 579 (1960).
- ^{8f} H. Mauser und G. Gauglitz: Chem. Ber. **106**, 1985 (1973).
- ⁹ K. Nukada und Y. Bansho: Bull. Chem. Soc. Jpn. **26**, 454 (1953).
- ¹⁰ H. H. Jaffe und M. Orchin: Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy, John Wiley and Sons, Inc., S. 316, New York, London, Sidney, 1970.
- ¹¹ W. Geiger: Chem. Ber. **107**, 2976 (1974).
- ¹² K. Müller: Dissertation, Regensburg, 1985.
- ¹³ H. G. Meiers, K. Kühling und H. Ippen: Dermatologica **136**, 497 (1968).
- ¹⁴ M. Grün und G. Franz: Pharmazie **34**, 669 (1979).
- ¹⁵ O.-E. Schultz und G. Frey: Arch. Pharm. (Weinheim) **310**, 776 (1977).
- ¹⁶ G. Löber: Z. Phys. Chem. (Frankfurt/M.), N.F. **54**, 73 (1967), und dort zit. Lit.
- ¹⁷ R. Padova: C. R. Acad. Sci. **143**, 121 (1906), und **149**, 217 (1909).
- ¹⁸ H. Brockmann, R. Neef und E. Mühlmann: Chem. Ber. **83**, 467 (1950).
- ¹⁹ G. Frey: Dissertation, Kiel, 1973.
- ²⁰ J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto und A. Eschenmoser: Angew. Chem. **83**, 355 (1971), und dort zit. Lit., insbesondere H. Böhme et al.
- ²¹ H. Schwarz: Topics in Current Chemistry **73**, 231 (1978); dort Schema 1.