

7-ALKYLTHEOPHYLLIN-8-CARBALDEHYDE

Alfonz RYBÁR* und Wolfgang PFLEIDERER

*Chemisches Institut, Slowakische Akademie der Wissenschaften,
842 38 Bratislava, Tschechoslowakei und
Fakultät für Chemie der Universität Konstanz, D-7750 Konstanz, BRD*

Eingegangen am 2. Februar 1987

Es wird die Synthese von 7-Alkyltheophyllin-8-carbaldehyd-diethylacetalen VIII–XI und 7-Alkyltheophyllin-8-carbaldehyden XIV–XVII durch Alkylierungsreaktion des Natrium-Salzes des Theophyllin-8-carbaldehyd-diethylacetals (V) oder des Natrium-Salzes des Theophyllin-8-carbaldehyds (XIII) beschrieben. Das benötigte Theophyllin-8-carbaldehyd-diethylacetal wurde entweder mittels der Traube-Synthese aus 4,5-Diamino-1,3-dimethyluracil (VI) oder durch Dehydratationscyclisierung von 4-(2-Diethoxyethylamino)-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil (III) erhalten. Das Theophyllin-8-carbaldehyd (XII) wurde durch Hydrolyse des Diethylacetals IV hergestellt.

Aus der Reihe der 7-Alkyltheophyllin-8-carbaldehyde ist bisher in der Literatur nur der Coffein-8-carbaldehyd beschrieben. Zur Darstellung dieser Verbindung wurden zwei Verfahren angewandt, die beide von 8-Hydroxymethylcoffein ausgingen und entweder in der Oxidation mit Natriumdichromat in Essigsäure¹ oder mit Mangandioxid in Dioxan² bestanden. Ähnlich wurde auch der Grundkörper dieser Reihe, der Theophyllin-8-carbaldehyd, aus 8-Hydroxymethyltheophyllin gewonnen¹.

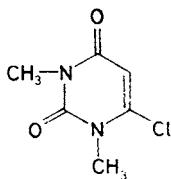
In dieser Arbeit wird eine einfache Methode zur Darstellung von 7-Alkyltheophyllin-8-carbaldehyden XIV–XVII und deren Diethylacetale VIII–XI, ausgehend vom Theophyllin-8-carbaldehyd (XII), bzw. seinem Diethylacetal IV, beschrieben. Die Schlüsselsubstanz dieser Synthese ist das letztgenannte Theophyllin-8-carbaldehyd-diethylacetal (IV), das auf zwei verschiedenen Wegen zugänglich ist.

Der erste Weg stellt das Traube-Verfahren dar. Durch Acylierung von 4,5-Diamino-1,3-dimethyluracil (VI) mit Diethoxyessigsäure entsteht 4-Amino-5-diethoxyacetylamino-1,3-dimethyluracil (VII), das durch alkalische Cyclisierung mit wässrigem Natrium- oder Kaliumhydroxyd bei erhöhter Temperatur und nachfolgendem Ansäuern das Diethylacetal IV ergibt. Das reinste Diethylacetal IV, d.h. ohne Beimengung von Aldehyd XII als Produkt der Hydrolyse, kann man erhalten, wenn Kohlendioxid als Säure verwendet wird.

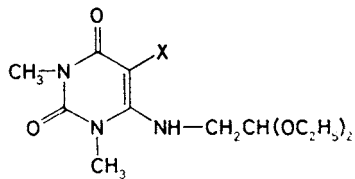
Der zweite Weg stellt die Dehydratationscyclisierung von 4-Alkylamino-5-nitrosouracilen zu Xanthin-Derivaten^{3–5} dar. Bei dieser Synthese reagiert bei erhöhter

* UNESCO-Stipendiat in Konstanz 1982.

Temperatur 4-Chlor-1,3-dimethyluracil mit mindestens 2 Äquivalenten von Aminoacetaldehyd-diethylacetal in wässrigem Medium zum 4-(2-Diethoxyethylamino)-1,3-dimethyluracil (II). Ein Überschuss an Aminoacetaldehyd-diethylacetal ist dabei

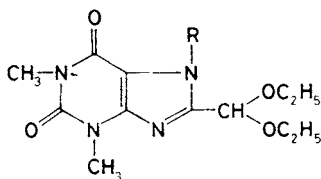


I

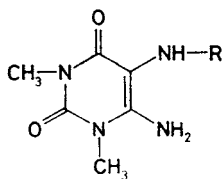


II, X = H

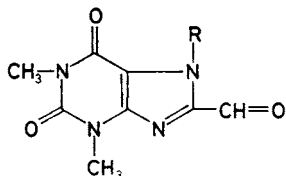
III, X = NO



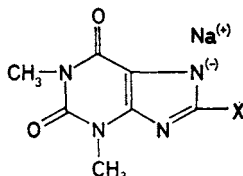
IV, R = H

VIII, R = CH₃IX, R = CH₂CH=CH₂X, R = CH₂C≡CHXI, R = CH₂C₆H₅

VI, R = H

VII, R = COCH(OC₂H₅)₂

XII, R = H

XIV, R = CH₃XV, R = CH₂CH=CH₂XVI, R = CH₂C≡CHXVII, R = CH₂C₆H₅V, X = CH(OC₂H₅)₂

XIII, X = CH=O

zur Bindung des durch Reaktion freigesetzten Chlorwasserstoffes erforderlich. Zum Unterschied der meisten bekannten 4-Alkylamino-1,3-dimethyluracile ist die Verbindung II in Wasser gut löslich, sodass sich zum Abtrennen des bei der Reaktion gebildeten Aminoacetaldehyd-diethylacetal-hydrochlorids vom Uracil-Derivat II Behandlung mit Ethylacetat am besten bewährt hat. Der nächste Schritt der Synthese ist die Nitrosierung der Verbindung II zu 4-(2,2-Diethoxyethylamino)-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil (III) mit Natriumnitrit und Chlorwasserstoffsäure in wässrigem

Medium bei Raumtemperatur, wobei ein in Wasser gut lösliches Produkt entsteht. Die letzte synthetische Stufe ist die Dehydratationscyclisierung des 5-Nitroso-Derivates *III* zum Xanthin-Derivat *IV*. Es wird durch einfaches Erwärmen des 5-Nitroso-Derivates *III* in einer Reihe geeigneter Lösungsmittel realisiert, z.B. in Alkoholen, aromatischen Kohlenwasserstoffen, aliphatischen Carbonsäureestern, oder am besten in Dioxan. Diethylacetal *IV* kann man auch durch Acetalisierung von Aldehyd *XII* mit Orthoameisensäure-triethylester herstellen. Diese Reaktion kommt durch Erwärmen in ethanolischem Medium in Gegenwart von Spuren von Mineral-Säuren zustande. Zur Bestätigung der Struktur und Identifizierung der Reaktionsprodukte wurden ihre $^1\text{H-NMR}$ - und Massen-Spektren sowie die R_F -Werte aus DC-Untersuchungen verglichen.

Durch Hydrolyse des Acetales *IV* in wässrigem Medium bei Katalyse mit organischen und anorganischen Säuren bei 25–50°C entsteht Aldehyd *XII*, der mit der nach Lit.¹ gewonnenen Substanz identisch ist.

Voraussetzung für die Alkylationsversuche war zunächst die Herstellung des Natrium-Salzes des Theophyllin-8-carbaldehyd-diethylacetals (*V*) und des Natrium-Salzes des Theophyllin-8-carbaldehyds (*XIII*). Mittels der UV-spektroskopischen Methode haben wir auch die pK_a -Werte der Ausgangs-Derivate *IV* und *XII* zu 8,12, bzw. 5,70 bestimmt, sodass die Überführung des Diethylacetals *IV* in sein Natrium-Salz *V* durch Reaktion mit Natriumethanolat in wasserfreiem Ethanol und durch Einengen der entstehenden Lösung im Vakuum problemlos gelang. Den Aldehyd *XII* haben wir in das Natrium-Salz *XIII* durch Reaktion mit 1 Äquivalent Natronlauge und durch anschließendes Einengen der entstehenden Lösung bei max. 35°C gewonnen. Natriumethanolat in Ethanol führt im letzteren Falle infolge der schlechten Löslichkeit in Ethanol zu keinem befriedigenden Ergebnis.

Die Alkylierung der beiden Natrium-Salze *V* und *XIII* haben wir durch Umsetzen mit einem Überschuss der entsprechenden Alkylhalogenide in Dimethylformamid bei 60–65°C durchgeführt. Den Reaktionsverlauf haben wir durch den pH-Wertrückgang von 12 nach 7 verfolgt. Es wurden nur reaktive Alkylhalogenide: Methylidid, Allylbromid, Propargylbromid und Benzylchlorid verwendet. Nach diesem Verfahren wurden die Serien der 7-Alkyltheophyllin-8-carbaldehyd-diethylacetale *VIII* bis *XI* und der 7-Alkyltheophyllin-8-carbaldehyde *XIV* bis *XVII* synthetisiert. Die Strukturen der neuen Substanzen wurden durch Elementaranalyse, $^1\text{H-NMR}$ - und Massen-Spektren bestätigt.

EXPERIMENTELLER TEIL

UV-Absorptionsspektren in Methanol: Cary-Recording-Spektrometer, Modell 118, der Fa. Applied Physics. NMR-Spektren: Jeol-Gerät JNM-MH 100, in Deuteriochloroform. Massen-Spektren: Finnigan-MAT 312 bzw. 112S. IR-Spektren in KBr: Perkin-Elmer 983 G. Chromatographische Untersuchungen: Dünnschichtfolien Kieselgel F 1 500 LS 254 der Fa. Schleicher und Schüll. Chloroform-Methanol-Essigsäure 90 : 9 : 1. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

4-(2,2-Diethoxyethylamino)-1,3-dimethyluracil (*II*)

Ein Gemisch von 4-Chlor-1,3-dimethyluracil⁶ (*I*, 3,49 g; 20 mmol), Aminoacetaldehyd-diethylacetal (5,59 g, 6,08 ml; 42 mmol) und Wasser (10 ml) wird bei 100°C 1 h unter Rühren erhitzt. Das Gemisch wird zum Sirup im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird im Ethylacetal (60 ml) gelöst. Durch 4-stdg. Stehen im Kühlschrank bei -10°C werden die Kristalle des Aminoacetaldehyd-diethylacetal-hydrochlorids abgesaugt und mit wenig auf -10°C gekühlten Ethylacetal gewaschen. Das Ethylacetal-Filtrat wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird dann aus Toluol (20 ml, 10 h bei -10°C) umkristallisiert, wobei 4,53 g (83%) Kristalle vom Schmp. 88–90°C gewonnen werden. Für die Analyse wurde eine kleine Probe aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert, Schmp. 88,5–90°C. Für C₁₂H₂₁N₃O₄ (271,3) berechnet: 53,12% C, 7,80% H, 15,49% N; gefunden: 52,36% C, 7,86% H, 15,02% N. UV-Spektrum in Methanol, λ_{\max} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 267,5 (21,2). Massen-Spektrum, *m/z*: 271 (M⁺).

4-(2,2-Diethoxyethylamino)-1,3-dimethyl-5-nitrosouracil (*III*)

Zur Lösung von *II* (2,71 g; 10 mmol) und von Natriumnitrit (1,04 g; 15 mmol) in Wasser (20 ml) wird bei Raumtemp. und unter Rühren innerhalb ca. 5 min 6*M*-HCl (2,33 ml; 14 mmol) zuge tropft. Man rührt dann noch 1 h bei Raumtemperatur. Die roten Kristalle werden abgesaugt, mit Eiswasser (10 ml) gewaschen und im Vakuum bei ca. 35°C getrocknet. Ausbeute: 1,26 g, Schmp. 102–103°C. Durch Einengen des Filtrats im Vakuum erhält man weitere 1,01 g Produkt (insgesamt 79%), Schmp. 100–102°C. Für C₁₂H₂₀N₄O₅ (300,3) berechnet: 47,99% C, 6,71% H, 18,66% N; gefunden: 48,04% C, 6,89% H, 18,71% N.

4-Amino-5-diethoxyacetylamino-1,3-dimethyluracil (*VII*)

4,5-Diamino-1,3-dimethyluracil^{8,9} (*VI*, 6,80 g; 40 mmol) wird in Diethoxyessigsäure⁷ (8,92 g; 60 mmol) und Ethanol (40 ml) suspendiert und im offenen Gefäß bei 100°C 2 h unter Rühren erhitzt. Zum dicken Brei des ausgeschiedenen Acyl-Produktes gibt man Ethanol (50 ml) und nach ca. 20 min Rühren saugt man das Acyl-Produkt ab, wäscht mit Ethanol und nach dem Trocknen im Vakuum erhält man ein Kristallpulver mit dem Schmp. 172–173°C.

Theophyllin-8-carbaldehyd-diethylacetal (*IV*)

A) Ein Gemisch aus *VII* (6,00 g; 20 mmol) und 1*M*-NaOH (21 ml; 21 mmol) wird unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von Aktivkohle filtriert man heiss und nach Abkühlung des Filtrats wird Kohlendioxid bis zum Absinken des pH-Wertes unter den Neutralpunkt (ca. 4 h) eingeleitet. Das ausgeschiedene Produkt wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 3,87 g (69%) Kristalle vom Schmp. 141–143°C.

B) Ein gut homogenisiertes Gemisch von 4,5-Diamino-1,3-dimethyluracil (*VI*, 16,0 g; 94 mmol), Diethoxyessigsäure (20,6 g; 139 mmol) und Ethanol (10 ml) erhitzt man im offenen Gefäß 1 h auf 100°C. Zum erhaltenen dickflüssigen Rückstand wird nach Abkühlen 1*M*-NaOH (140 ml; 140 mmol) hinzugeben und dann die Lösung 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Aktivkohle filtriert man heiss und arbeitet analog vorstehend auf. Ausbeute: 17,2 g (65%) gelbe, chromatographisch einheitliche Kristalle, die mit der unter *A*) beschriebenen Verbindung identisch sind. Umkristallisation aus Toluol ergibt 13,4 g (50%) Kristalle vom Schmp. 144,5 bis 146°C.

C) Eine Lösung des 5-Nitroso-Derivates *III* (700 mg; 2,3 mmol) in wasserfreiem Dioxan (70 ml) wird bei 100°C 1 h erhitzt. Die ursprünglich rote Lösung wird dabei braun. Die erhaltene

Lösung engt man im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand mit Aktivkohle aus Toluol (5 ml) um. Es werden 445 mg (68%) Kristalle erhalten, die mit der unter *B*) beschriebenen umkristallisierten Verbindung identisch sind.

D) Ein Gemisch von Theophyllin-8-carbaldehyd (*XII*, 978 mg; 4,7 mmol), Orthoameisensäure-triethylester (1,78 g; 1,69 ml; 12 mmol), wasserfreiem Ethanol (11 ml) und bei 0°C gesättigtem alkoholischem Chlorwasserstoff (3 Tropfen) wird unter Rückfluss 4 h erhitzt. Im Vakuum wird das Ethanol und der überschüssige Orthoameisensäure-triethylester abdestilliert. Umkristallisation des Rückstandes aus Toluol (6 ml) mit Aktivkohle ergibt 720 mg (55%) Kristalle, die mit der unter *B*) beschriebenen Verbindung identisch sind. Für $C_{12}H_{18}N_4O_4$ (282,3) berechnet: 51,05% C, 6,43% H, 19,85% N; gefunden: 51,10% C, 6,45% H, 20,01% N. Massen-Spektrum, m/z : 282 (M^+). UV-Spektrum, λ_{max} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 207 (29,6), 276 (12,5). 1H -NMR-Spektrum (δ): 1,21 (t, 6 H) für CH_3 in C_2H_5O ; 3,58 und 3,56–3,83 (s, resp. m, 7 H) für $N_{(1)}-CH_3$ und CH_2 in C_2H_5O ; 3,40 (s, 3 H) für $N_{(3)}-CH_3$; 5,48 (s, 1 H) für $H-C(OC_2H_5)_2$.

7-Alkyltheophyllin-8-carbaldehyd-diethylacetale (*VIII–XI*)

Natrium-Salz V: Theophyllin-8-carbaldehyd-diethylacetal (*IV*, 1,41 g; 5 mmol) wird zu einer Lösung von Natriumethanolat (aus 0,13 g; 5,5 mmol Natrium und 10 ml Ethanol) hinzugefügt

TABELLE I

7-Substituierte Theophyllin-8-carbaldehyde *XIV–XVII* und ihre Diethylacetale *VIII–XI*

Verbindung Ausbeute, %	Alkylhalogenid (Reaktionszeit, min.)	Schmp., °C Lösungsmittel	Summenformel (Mol.-masse) ^a	Berechnet/gefunden		
				% C	% H	% N
<i>VIII</i> 71	CH_3I (30)	102–103 Cyclohexan	$C_{13}H_{20}N_4O_4$ (296,3)	52,69 52,75	6,80 6,75	18,91 18,82
<i>IX</i> 66	$CH_2=CH-CH_2Br$ (45)	79–80 Cyclohexan	$C_{15}H_{22}N_4O_4$ (322,4)	55,88 55,83	6,88 7,12	17,38 17,44
<i>X</i> 73	$HC\equiv C-CH_2Br$ (30)	94,5–95,5 Cyclohexan	$C_{15}H_{20}N_4O_4$ (320,3)	56,24 56,17	6,29 6,37	17,49 17,49
<i>XI</i> 91	$C_6H_5CH_2Cl$ (30)	119–121 Cyclohexan	$C_{19}H_{24}N_4O_4$ (372,4)	61,28 61,17	6,50 6,78	15,05 15,11
<i>XIV</i> 66	CH_3I (30)	164–165 ^b Ethylacetat	$C_9H_{10}N_4O_3$ (222,2)			
<i>XV</i> 71	$CH_2=CH-CH_2Br$ (30)	146–146,5 Methanol	$C_{11}H_{12}N_4O_3$ (248,2)	53,22 53,06	4,87 4,99	22,55 22,30
<i>XVI</i> 71	$HC\equiv C-CH_2Br$ (30)	170–171 Methanol	$C_{11}H_{10}N_4O_3$ (246,2)	53,66 53,68	4,09 3,99	22,62 22,76
<i>XVII</i> 30	$C_6H_5CH_2Cl$ (60)	142–143 Methanol	$C_{15}H_{14}N_4O_3$ (298,3)	60,39 60,20	4,73 4,71	18,78 18,67

^a M^+ wurden durch Massenspektrometrie bestätigt; ^b Lit.¹ 164–165°C.

TABELLE II
Spektroskopische Daten der Theophylline VIII—XI und XIV—XVII

Verbindung	UV, λ_{max} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)		$^1\text{H-NMR}, \delta$			
	$\text{N}_{(3)}\text{-CH}_3^a$	$\text{N}_{(1)}\text{-CH}_3^a$	8-CH^a	sonstige Signale		
VIII	207,5 (28,4)	276,5 (5,3)	3,39	3,55	5,52	1,25 (t, CH_3 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 3,52—3,85 (m, CH_2 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 4,06 (s, $\text{N}_{(7)}\text{-CH}_3$)
IX	208 (28,1)	277 (6,3)	3,36	3,53	5,49	1,22 (t, CH_3 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 3,50—3,83 (m, CH_2 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 5,08 und 5,22 (2 d, $=\text{CH}_2$ und $\text{N}_{(7)}\text{-CH}_2$), 5,81—6,17 (m, $-\text{CH}=\equiv$)
X	207,5 (27,9)	277 (5,8)	3,34	3,50	5,52	1,21 (t, CH_3 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 2,34 (t, $\equiv\text{CH}$), 3,50—3,84 (m, CH_2 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 5,26 (d, $\text{N}_{(7)}\text{-CH}_2$)
XI	206,5 (31,8)	277,5 (9,1)	3,35	3,57	5,50	1,15 (t, CH_3 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 3,53—3,80 (m, CH_2 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 5,72 (s, $\text{N}_{(7)}\text{-CH}_2$), 7,22 (s, arom. H)
XIV	206 (28,2)	275 (10,1)	3,40	3,58	9,88	4,34 (s, $\text{N}_{(7)}\text{-CH}_3$)
XV	207 (25,1)	276 (9,2)	3,42	3,62	9,88	5,20 und 5,40 (2 d, $=\text{CH}_2$ und $\text{N}_{(7)}\text{-CH}_2$), 5,80—6,18 (m, $-\text{CH}=\equiv$)
XVI	207 (25,1)	277 (8,9)	3,42	3,60	9,88	2,38 (s, $\equiv\text{CH}$), 5,62 (d, $\text{N}_{(7)}\text{-CH}_2$)
XVII	206 (33,7)	276 (9,5)	3,43	3,65	9,88	5,75 (s, $\text{N}_{(7)}\text{-CH}_2$), 7,21—7,38 (m, arom. H)

^a Singlet; ^b i Schulter.

und nach kurzem Rühren gelöst. Die erhaltene Lösung wird im Vakuum zum gelben Pulver des Natrium-Salzes *V* eingeeengt.

Alkylierung: Das Natrium-Salz *V* wird bei Raumtemp. in Dimethylformamid (10 ml) gelöst. Zu dieser gelben Lösung wird unter Rühren bei Raumtemp. Alkylhalogenid (10 mmol) zuge-
tropft. Zur Beendigung wird das Gemisch unter Rühren auf 60–70°C erhitzt. Nach Absinken
des pH auf 7 destilliert man das Dimethylformamid mit dem überschüssigen Alkylhalogenid
im Vakuum ab. Der resultierende Sirup wird mit siedendem Tetrachlormethan (3 × 15 ml)
extrahiert, die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus einem geeigneten Lösungs-
mittel umkristallisiert. Die nach dieser allgemeinen Darstellungsmethode erhaltenen 7-Alkyl-
-Derivate werden in Tabelle I und II charakterisiert.

Theophyllin-8-carbaldehyd (*XII*)

Theophyllin-8-carbaldehyd-diethylacetal (*IV*, 3,67 g; 13 mmol) wird mit HCl auf pH 1 ange-
säuertem Wasser (250 ml) bei Raumtemp. 3 h gerührt, wobei laut DC das Ausgangsprodukt
verschwunden ist. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Um-
kristallisation aus Dioxan (200 ml) liefert 2,08 g (77%) Kristalle ohne charakteristischen Schmelz-
punkt. Das Produkt ist chromatographisch (DC; R_F -Wert 0,33) und spektroskopisch mit dem
nach Lit.¹ gewonnenen Material identisch. Massen-Spektrum, m/z : 208 (M^+). UV-Spektrum,
 λ_{max} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 212 (16,0), i237 (4,2), 272 (7,4), 333 (2,3). IR-Spektrum, cm^{-1} (vgl. Lit.²):
1 722 für 8-CHO; 1 691 und 1 644 für $C_{(2)}=O$ und $C_{(6)}=O$.

7-Alkyltheophyllin-8-carbaldehyde (*XIV*–*XVII*)

Natrium-Salz XIII: Theophyllin-8-carbaldehyd (1,04 g; 5 mmol) wird unter Rühren bei
Raumtemp. in einem Gemisch von Wasser (25 ml) und 1M-NaOH (5 ml; 5 mmol) gelöst. Die
Lösung wird im Vakuum bei max. 35°C Badtemperatur zur Trockne eingeeengt, wobei ein rot-
braunes Pulver des Salzes *XIII* erhalten wird.

Alkylierung: Das Natrium-Salz *XIII* wird bei Raumtemp. in Dimethylformamid (60 ml)
gelöst und zur erhaltenen Lösung Alkylhalogenid (10 mmol) zuge-
tropft. Man erhitzt bei 60–65°C
unter Rühren, bis der pH-Wert des Reaktionsgemisches von ursprünglich 12 unter den Neutral-
punkt absinkt. Im Vakuum wird Dimethylformamid und das überschüssige Alkylhalogenid zur
Trockne abdestilliert, das Produkt von anorganischen Salzen durch Extraktion mit kochendem
Chloroform (20 ml) abgetrennt. Der Extrakt wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt und das
erhaltene Rohprodukt aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Die nach dieser
allgemeinen Darstellungsmethode erhaltenen 7-Alkyl-Derivate werden in Tabelle I und II charak-
terisiert.

*Wir danken der UNESCO für ein Stipendium, Frau M. Bischler für die Bestimmung der pK_a -
-Werte, Herrn E. Pilz für die Aufnahme der Massen-Spektren und Dr. J. Bella aus dem For-
schungsinstitut für Heilmittel, Modra, Tschechoslowakei, für die Aufnahme der 1H -NMR-Spektren.*

LITERATUR

1. Bredereck H., Siegel E., Föhlisch B.: Chem. Ber. 95, 403 (1962).
2. Rybár A., Štibrányi L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 37, 2638 (1972).
3. Bühler E., Pfeiderer W.: Angew. Chem. 77, 129 (1965).
4. Goldner H., Dietz G., Carstens E.: Justus Liebig's Ann. Chem. 691, 142 (1966); 692, 134 (1966); 693, 233 (1966); 694, 142 (1966); 698, 145 (1966); 699, 145 (1966).

5. Fuchs H., Gottlieb M., Pfeiderer W.: *Chem. Ber.* *111*, 982 (1978).
6. Pfeiderer W., Schünderhütte K. H.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* *612*, 158 (1958).
7. Scheibler H., Schmidt H.-J.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* *69*, 14 (1936).
8. Pfeiderer W., Hutzenlaub W.: *Chem. Ber.* *106*, 3166 (1973).
9. Brederck H., Hennig I., Pfeiderer W., Weber G.: *Chem. Ber.* *86*, 351 (1953).

Übersetz vom Autor (A.R.).