

## 121. Syntheseversuche in der Emetinreihe

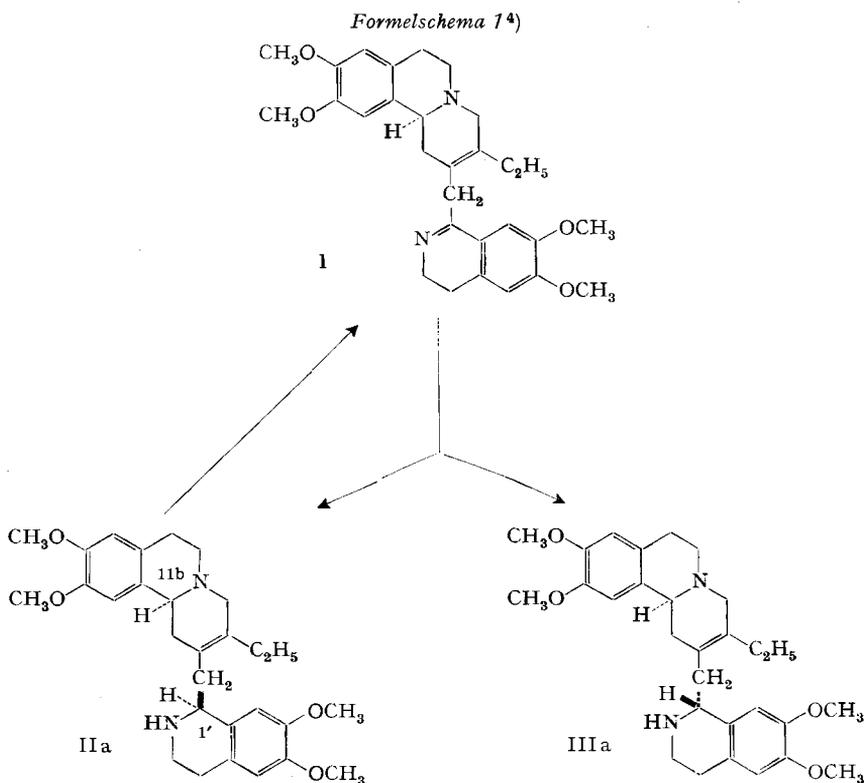
10. Mitteilung [1]<sup>1)</sup>

### Zur Oxydation von 2-Dehydro-emetin-Verbindungen mit Quecksilber(II)-acetat<sup>2)</sup>

von M. Gerecke und A. Brossi<sup>3)</sup>

(8. IV. 64)

Bei unserer technischen Synthese des rac. 2-Dehydro-emetins wird in der letzten Stufe ein Gemisch nahezu gleicher Teile des biologisch hochwirksamen rac. 2-Dehydro-emetins (IIIa) und des isomeren, biologisch unwirksamen rac. 2-Dehydro-isoemetins (IIa) [2] erhalten. Studien zur Überführung von IIa in IIIa waren deshalb angezeigt.



<sup>1)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1123.

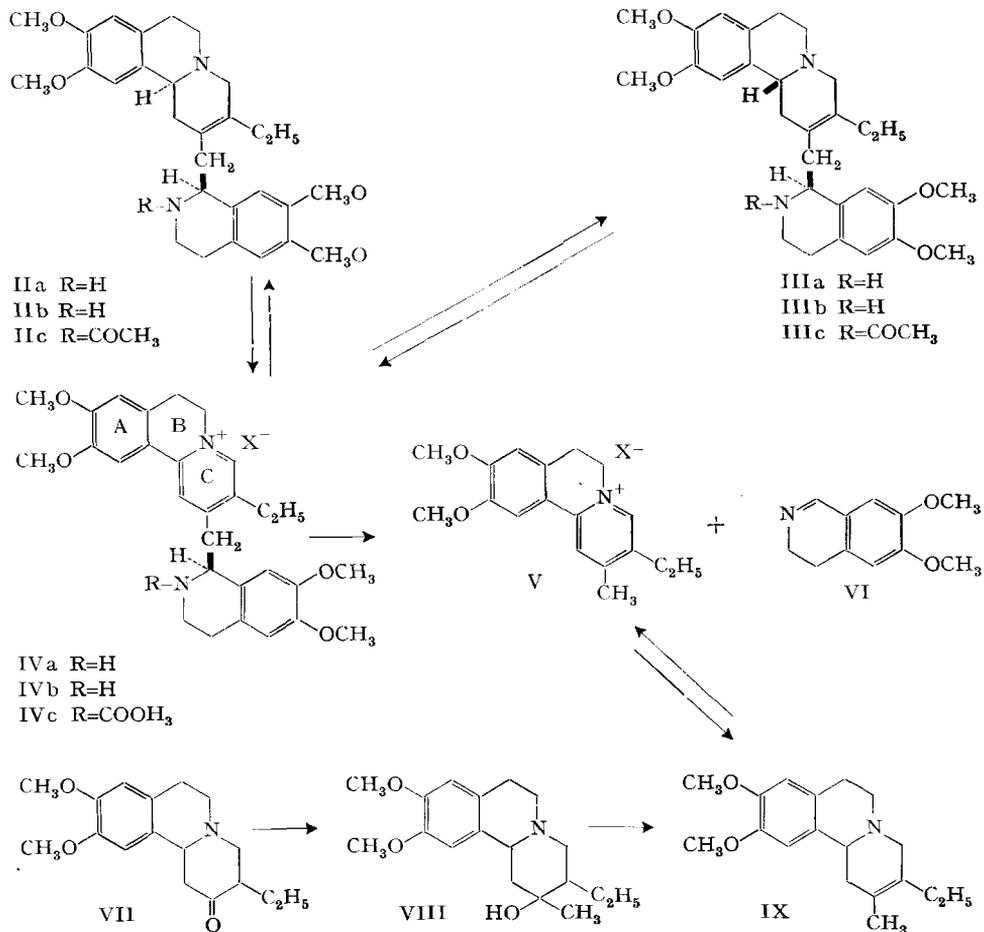
<sup>2)</sup> Über diese Arbeiten hat M. G. an der Winterversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft am 22. II. 64 in Freiburg (Schweiz) berichtet.

<sup>3)</sup> Gegenwärtige Adresse: Dr. A. BROSSI, HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, N. J., U.S.A.

<sup>4)</sup> Die angegebenen Formeln entsprechen jeweils einem der betr. Antipoden.

Wie OPENSHAW & WHITTAKER kürzlich gezeigt haben [3], gelingt dies z. B. dadurch, dass man IIa an der sekundären Aminfunktion halogeniert und anschliessend Halogenwasserstoff abspaltet, was unter Aufhebung der Asymmetrie am C-1' zu rac. 2-Dehydro-O-methyl-psychoctrin (I) führt. Letzteres, als Zwischenprodukt unserer eigenen Synthese, kann leicht verwertet werden. Es ist anzunehmen, dass sich diese Operationen auch mit optisch aktiven Präparaten durchführen lassen<sup>5)</sup>.

Hier beschreiben wir eine andere Möglichkeit zur Wiederverwertung von 2-Dehydro-isoemetin (IIa), die auf der Eliminierung der Asymmetrie am Kohlenstoffatom 11b, dem zweiten Asymmetriezentrum der Molekel, beruht. In essigsaurer

Formelschema 2<sup>6)</sup>

<sup>5)</sup> Die gleiche Reaktionsfolge wurde für die Rückführung von (-)-Isoemetin zu (+)-O-Methyl-psychoctrin verwendet [3], [4].

<sup>6)</sup> Die für die rac. Verbindungen IIa, IIc, IIIa, IIIc, IVa und IVc angegebenen Formeln entsprechen jeweils einem der Antipoden; für IIb, IIIb und IVb stellen sie die absoluten Konfigurationen dar.



zuerst entsteht, aber alle Voraussetzungen für eine weitere, rasch verlaufende Oxydation enthält.

Über neue synthetische Aspekte, die im Verlaufe dieser Untersuchungen gefunden wurden, soll später ausführlich berichtet werden.

### Experimenteller Teil<sup>9)</sup>

(mitbearbeitet von WERNER ASCHWANDEN)

#### A. Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-acetat

1. *Rac. 1,2,3,4,5,11b-Trisdehydro-emetinium-chlorid-hydrochlorid (IVa)*. – a) *IVa aus IIa*: Die Lösung von 80 g *rac.* 2-Dehydro-isoemetin (IIa) in 3,2 l 10-proz. wässriger Essigsäure wird mit 250 g Hg<sup>II</sup>-Acetat 15 Std. bei 40° gehalten. Man filtriert vom ausgeschiedenen Hg<sup>I</sup>-Acetat ab und behandelt das Filtrat 15 Min. mit Schwefelwasserstoff bei 40°, filtriert und dampft das Filtrat bei max. 40° im Vakuum ein. Der Rückstand wird in methanolischer Salzsäure gelöst und die Lösung bei max. 40° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, aus 200 ml Methanol und 1000 ml Äther bei Raumtemperatur umkristallisiert, liefert 80 g Chlorid-hydrochlorid von IVa, Smp. (Zers.) 176–178°. UV.-Maxima,  $m\mu$  (log  $\epsilon$ ): 235 (4,38) (Schulter), 267 (4,07) (Schulter), 285 (4,26) und 366 (4,16). NMR.-Spektrum<sup>10)</sup>: aromatische Protonen: sechs Singlette bei  $\tau = 0,40/1,55/1,88/3,27/3,29$  und 3,33 (letzte drei nicht ganz aufgelöst). CH<sub>3</sub>O-:  $\tau = 5,86$  (3H), 6,10 (3H), 6,13 (6H). CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-: Triplett bei  $\tau = 8,55$  ( $J = 7$  Hz). Signale der restlichen Protonen zwischen  $\tau = 5,0$  und  $\tau = 7,5$ .

$C_{29}H_{36}O_4N_2Cl_2, H_2O$	Ber. C 61,60	H 6,42	N 5,05	H <sub>2</sub> O 3,19%
(565,5)	Gef. „ 61,32	„ 6,69	„ 4,94	„ 3,53%

*Diperchlorat von IVa*: Kristallisiert aus einer methanolischen Lösung des Chlorid-hydrochlorides von IVa nach Zugabe von 60-proz. Perchlorsäure in leichtem Überschuss. Aus Methanol-Äther bei Raumtemperatur umgelöst. Smp. 162–163°.

$C_{29}H_{36}O_{12}N_2Cl_2, \frac{1}{2}H_2O$	(684,5)	Ber. C 50,89	H 5,45	N 4,09%	Gef. C 50,82	H 5,37	N 4,08%
--	---------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

b) *IVa aus IIIa*: wie unter a) angegeben hergestellt. Nach Smp., Misch-Smp., UV.-Spektrum und Papierchromatogramm identisch mit IVa aus IIa.

2. (+)-1,2,3,4,5,11b-Trisdehydro-emetiniumdiperchlorat (IVb). – a) *IVb aus IIb*: Die Base aus 0,5 g (-)-2-Dehydro-isoemetin-dihydrobromid (IIb) [1] wird wie oben beschrieben dehydriert. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Reaktionsprodukt als Diperchlorat isoliert. Aus Aceton-Äther bei Raumtemperatur umkristallisiert: 0,43 g (+)-1,2,3,4,5,11b-Trisdehydro-emetiniumdiperchlorat vom Smp. 170–171°, das im UV., im IR. und im Papierchromatogramm die gleichen Eigenschaften aufweist wie das entsprechende Racemat. RD.-Spektrum ( $c = 0,1$  in Methanol,  $t = 25^\circ$ ):  $[\alpha]_{700} = +33^\circ$ ,  $[\alpha]_{650} = +35^\circ$ ,  $[\alpha]_{600} = +49^\circ$ ,  $[\alpha]_{589} = +50^\circ$ ,  $[\alpha]_{550} = +60^\circ$ ,  $[\alpha]_{500} = +82^\circ$ ,  $[\alpha]_{450} = +115^\circ$ . Genauigkeit: 700 bis 500  $m\mu$  ( $l = 1$ ):  $\pm 5^\circ$ ; 450  $m\mu$  ( $l = 0,1$ ):  $\pm 50^\circ$ .

$C_{29}H_{36}O_{12}N_2Cl_2$	(675,5)	Ber. C 51,56	H 5,37	Cl 10,49%	Gef. C 51,84	H 5,41	Cl 10,46%
-----------------------------	---------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

b) *IVb aus IIIb*: Genau gleich wurde (+)-2-Dehydroemetin (IIIb) [1] zu (+)-1,2,3,4,5,11b-Trisdehydro-emetiniumdiperchlorat oxydiert, das mit dem aus IIb hergestellten Präparat identisch ist.

3. *Rac. N-Acetyl-1,2,3,4,5,11b-Trisdehydro-emetiniumperchlorat (IVc)*. – a) *Aus IIc*: 5,2 g N-Acetyl-2-dehydro-isoemetin (IIc) [2] werden in 52 ml 10-proz. Essigsäure 16 Std. mit 14 g Hg<sup>II</sup>-Acetat bei 40° dehydriert. Nach üblicher Aufarbeitung versetzt man die Hg-freie methanolische Lösung des Reaktionsproduktes mit Perchlorsäure und erhält so 4,8 g Diperchlorat von IVc. Aus Methanol umkristallisiert: Smp. 233–234°.

<sup>9)</sup> Wir danken den Herren Dr. C. VON PLANTA für die NMR.-Spektren, Dr. J. WÜRSCH für die UV.-Spektren, Dr. F. BURKHARDT für die RD.-Spektren und Dr. A. DIRSCHERL für die Mikroanalysen. – Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen. – Die Smp. sind korrigiert.

<sup>10)</sup> Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN A 60-Spektrometer bei 60 MHz in CDCl<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen. Die Lage der Signale ist in  $\tau$ -Einheiten (Bezugssignal: internes Tetramethylsilan,  $\tau = 10,0$ ) angegeben, die Kupplungskonstanten werden in Hz ausgedrückt.

b) *Aus IVa*: 3 g Chlorid-hydrochlorid von IVa lässt man in 20 ml Pyridin mit 12 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das Gemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Salzsäure gelöst und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand aus den Chloroform-Extrakten wird in methanolischer Lösung in das Perchlorat übergeführt. Man erhält 2,85 g Perchlorat von IVc, das mit dem aus IIc hergestellten identisch ist. UV.-Maxima,  $m\mu$  (log  $\epsilon$ ): 232 (4,24) (Schulter), 268 (4,08) (Schulter), 283 (4,22) und 368 (4,05).

$C_{31}H_{37}O_9N_2Cl$  (617,1) Ber. C 60,36 H 6,04 N 4,54% Gef. C 60,67 H 6,21 N 4,57%

4. *2-Methyl-3-äthyl-9,10-dimethoxy-6,7-dihydro-benzo[a]chinoliziniumbromid (V)*. – a) *Aus 2-Dehydro-isoemetin (IIa)*: 19,2 g 2-Dehydro-isoemetin [2] werden in 800 ml 10-proz. wässriger Essigsäure mit 50 g Hg<sup>II</sup>-Acetat 1 $\frac{1}{2}$  Std. unter Rückfluss gekocht. Man filtriert vom Hg<sup>I</sup>-Acetat und Quecksilber ab, behandelt das Filtrat mit Schwefelwasserstoff, filtriert vom Quecksilbersulfid ab und engt das Filtrat auf ca. 80 ml im Vakuum ein. Nach Zugabe von 6,4 ml 63-proz. Bromwasserstoffsäure kristallisiert das Bromid von V über Nacht aus. Aus Wasser umkristallisiert: 9,9 g hellgelbe Kristalle vom Smp. 247°. UV.-Maxima,  $m\mu$  (log  $\epsilon$ ): 230 (4,17) (Schulter), 267 (4,06) (Schulter), 281 (4,18) und 362 (4,19)  $m\mu$ . NMR.-Spektrum<sup>10</sup>): aromatische Protonen:  $\tau = 0,68, 1,39, 2,31, 3,12$ . Protonen am C-6: Triplett,  $\tau = 5,01$ ,  $J = 6,5$  Hz.  $CH_3O-$ :  $\tau = 5,92$  und 6,03. Protonen am C-7: Triplett,  $\tau = 6,78$ ,  $J = 6,5$  Hz.  $CH_3-CH_2-$ : Quadruplett,  $\tau = 7,18$ ,  $J = 7,2$  Hz.  $CH_3-$  am C-2:  $\tau = 7,30$ .  $CH_3-CH_2-$ : Triplett  $\tau = 8,64$ ,  $J = 7,2$  Hz.

$C_{18}H_{22}O_2NBr$  (364,3) Ber. C 59,37 H 6,04 Br 21,92% Gef. C 59,18 H 6,00 Br 21,99%

*Perchlorat von V*: Smp. 243–244° (aus Methanol).

$C_{18}H_{22}O_6NCl$  Ber. C 56,33 H 5,78 Cl 9,24  $OCH_3$  16,12%  
(383,8) Gef. „ 56,30 „ 5,78 „ 9,11 „ 16,32%

Aus dem Mutterlaugen-Rückstand lassen sich durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol-Äther 3,1 g reines 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin-hydrobromid, Smp. 185–186°, isolieren, das nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum sowie Verhalten im Papierchromatogramm identisch mit einem durch Cyclisierung von N-Formylhomoveratrylamin hergestellten Präparat ist [7]. Eine weitere Portion von 8,4 g, Smp. 179–182°, enthält noch ein wenig V.

$C_{11}H_{14}O_2NBr$  Ber. C 48,55 H 5,19 Br 29,36 O 11,76%  
(272,1) Gef. „ 48,73 „ 5,25 „ 29,58 „ 11,69%

b) *Aus Trisdehydro-emetinumsalzen (IVa)*: Papierchromatographisch wurde eine praktisch vollständige Fragmentierung des Chlorid-hydrochlorides von IVa zu V und VI jeweils unter folgenden Bedingungen beobachtet: 4 Std. Raumtemperatur, NaOH 1N in Wasser; 4 Std. Raumtemperatur, NaOCH<sub>3</sub> 1N in Methanol; 20 Std. Rückflusstemperatur, Piperidin 0,5% in Äthanol; 20 Std. 80°, Dimethylformamid; 20 Std. Rückflusstemperatur, CH<sub>3</sub>COOH 10% in Wasser.

c) *Aus 2-Oxo-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin (VII)*. VIII aus VII: Man tropft eine Lösung von 57 g 2-Oxo-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin [8] in 1,5 l Tetrahydrofuran zur GRIGNARD-Lösung aus 12,1 g Magnesium und 71 g Methyljodid in 500 ml Äther. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das Gemisch im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und diese Lösung mehrmals mit Wasser geschüttelt. Die ätherische Lösung wird mit Salzsäure extrahiert, die sauren Extrakte werden alkalisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Nach Abdampfen des Benzols erhält man 52 g Basen, die man in die Hydrochloride überführt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 8,8 g reines 2-Hydroxy-2-methyl-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid (VIII) vom Smp. 225–226°. Vgl. [9].

$C_{18}H_{27}O_3N, HCl$  (341,9) Ber. C 63,24 H 8,25 Cl 10,38% Gef. C 63,07 H 8,03 Cl 10,35%

*IX aus VIII*: Die Lösung von 10 g 2-Hydroxy-2-methyl-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid in 300 ml 11N Schwefelsäure wird 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten versetzt man mit Eis, stellt mit Natronlauge alkalisch, nimmt in Benzol auf und filtriert die benzolische Lösung durch 100 g Aluminiumoxid (Akt. III). Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand in Aceton mit alkoholischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt. Aus Methanol-Äther 5,6 g 2-Methyl-3-äthyl-9,10-dimethoxy-1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid vom Smp. (Zers.) 249–250°. Vgl. [9].

$C_{18}H_{25}O_2N, HCl$  (323,8) Ber. C 66,75 H 8,09 Cl 10,95% Gef. C 66,59 H 8,35 Cl 10,76%

V aus IX: Die Base aus 0,4 g Hydrochlorid von IX wird in 20 ml 10-proz. Essigsäure mit 2,2 g Hg<sup>II</sup>-Acetat 16 Std. auf 40° erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung wird der Rückstand in Äthanol aufgenommen und mit Perchlorsäure versetzt. Das Perchlorat kristallisiert aus. Aus Äthanol-Äther 0,35 g Perchlorat von V vom Smp. 237–238°; nach Misch-Smp., UV., IR., und Papierchromatogramm identisch mit einem aus 2-Dehydro-isoemetin hergestellten Präparat.

### B. Reduktionen mit Natrium-borhydrid

1. *Rac. 2-Dehydro-emetin und rac. 2-Dehydro-isoemetin aus IVa*: Zu einer Lösung von 15 g 1, 2, 3, 4, 5, 11b-Trisdehydro-emetinium-chlorid-hydrochlorid in 150 ml Methanol wird eine Lösung von 4,4 g Natriumborhydrid in 25 ml Wasser innerhalb von 15 Min. unter Kühlung auf 20–25° und Rühren getropft. Man rührt 2 Std. weiter und entfernt sodann das Methanol im Vakuum. Man extrahiert mit Chloroform; nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man ein Gemisch von 2-Dehydro-emetin und 2-Dehydro-isoemetin, das wie früher beschrieben [2] getrennt wird. Man erhält 9,8 g 2-Dehydro-isoemetinoxalat-trihydrat vom Smp. 176–178° und 6,0 g 2-Dehydro-emetindihydrochlorid-hydrat vom Smp. (Zers.) 245–247°. Die Mutterlaugen enthalten noch weitere Mengen dieser beiden Verbindungen.

2. *Rac. N-Acetyl-2-dehydro-emetin und rac. N-Acetyl-2-dehydro-isoemetin aus IVb*: Zu einer Lösung von 0,5 g Natriumborhydrid in 2,5 ml Wasser wird innerhalb von 20 Min. eine Lösung von 0,5 g rac. N-Acetyl-1, 2, 3, 4, 5, 11 b-trisdehydro-emetiniumperchlorat in 5 ml Dimethylformamid getropft. Gegen Ende der Reaktion gibt man noch 0,2 g Natriumborhydrid zu, rührt 1½ Std., versetzt dann mit Natronlauge und extrahiert mit Chloroform. Der Rückstand aus dem Chloroformextrakt wird in Methanol fraktioniert kristallisiert. Man erhält zuerst 0,15 g rac. N-Acetyl-2-dehydro-emetin vom Smp. 188°, dann 0,1 g rac. N-Acetyl-2-dehydro-isoemetin vom Smp. 150°, beide identisch mit authentischem Material.

3. *2-Methyl-3-äthyl-9, 10-dimethoxy-1, 4, 6, 7-tetrahydro-11bH-benzo[a]chinolizin-hydrochlorid (IX) aus V*: Zu einer Lösung von 1,0 g Bromid von V in 12,5 ml Wasser und 12,5 ml Methanol wird eine Lösung von 0,8 g Natriumborhydrid in 3 ml Wasser bei Raumtemperatur getropft. Nach 30 Min. wird das Methanol im Vakuum entfernt, die Lösung mit Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand aus dem Chloroform-Extrakt wird mit methanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 0,85 g Hydrochlorid von IX, Smp. (Zers.) 251°, identisch mit einem aus VIII hergestellten Muster.

### C. Papier- und Dünnschichtchromatographie

Substanz-Nr.	R <sub>f</sub> - bzw. R <sub>DIE</sub> -Werte mit Laufmittel-Nr.:				Fluoreszenz im UV.
	1 (R <sub>DIE</sub> )	2 (R <sub>f</sub> )	3 (R <sub>f</sub> )	4 (R <sub>f</sub> )	
IIa, IIb	1,0	0,61	0,50	0,72	
IIc		0,75	0,61	0,94	
IIIa, IIIb	0,7	0,56	0,54	0,79	
IIIc		0,74	0,74	0,94	
IVa, IVb	0,25	0,47	0	0,48	grün
IVc		0,67	0	0,61	blau-grün
V	1,6	0,63	0	0,54	blau
VI	0,7	0,47		0,58	blau
IX		0,79		0,92	

*Sichtbarmachung*: Fluoreszenz im UV.-Licht und Jodplatinat-Lösung.

*Träger und Laufmittel*:

1. WHATMAN-Filterpapier Nr. 1. – Laufmittel: Obere Phase aus Methyläthylketon/2N HCl, 3:2. Durchlaufchromatogramm. Die Laufstrecken (R<sub>DIE</sub>) sind auf 2-Dehydro-isoemetin = 1 bezogen.

2. WHATMAN-Filterpapier Nr. 1. – Laufmittel: Obere Phase aus Butanol/Eisessig/Wasser, 4:1:5 (PATRIDGE-Gemisch).

3. Silicagel G. – Laufmittel: Chloroform/Cyclohexan/Diäthylamin, 4:5:1.

4. Aluminiumoxyd G. – Laufmittel: Chloroform/Cyclohexan/Eisessig, 47,5:47,5:5.

## SUMMARY

Trisdehydro-emetinium salts of type IVa were prepared from rac. 2-Dehydroisometine (IIa) by oxidation with mercury(II)-acetate. IVa was reduced with sodium borohydride to a mixture of rac. 2-dehydro-emetine (IIIa) and IIa. The same sequence of reactions was carried out with the N-acetyl derivatives IIc, IVc and IIIc. Under basic conditions or on heating, IVa breaks down to V and VI.

Chemische Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel

## LITERATURVERZEICHNIS

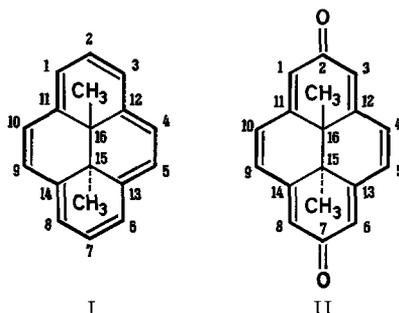
- [1] 9. Mitteilung dieser Reihe: A. BROSSI, M. BAUMANN, F. BURKHARDT, R. RICHLÉ & J. R. FREY, *Helv.* **45**, 2219 (1962).  
 [2] A. BROSSI, M. BAUMANN, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, J. WÜRSCH, F. SCHNEIDER & O. SCHNIDER, *Helv.* **42**, 772 (1959).  
 [3] THE WELLCOME FOUNDATION LTD., Belg. Pat. 601459 (17. 3. 1961).  
 [4] H. T. OPENSHAW & N. WHITTAKER, *J. chem. Soc.* **1963**, 1461.  
 [5] H. AUTERHOFF & W. JACOBI, *Arch. Pharmaz.* **294**, 591 (1961).  
 [6] H. E. DUBB, M. SAUNDERS & J. H. WANY, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1767 (1958).  
 [7] E. SPÄTH, *Mh. Chem.* **57**, 190 (1929).  
 [8] A. BROSSI, H. LINDLAR, M. WALTER & O. SCHNIDER, *Helv.* **41**, 119 (1958).  
 [9] H. BRUDERER, A. PLETSCHER & A. BROSSI, *Arzneimittel-Forsch.* (in Vorbereitung).  
 [10] J. KNABE, *Arch. Pharmaz.* **292**, 416 (1959), und folgende Mitteilungen.

## 122. Die ESR.-Spektren der Radikal-Ionen des *trans*-15,16-Dimethyl-dihydropyrens und seines Semichinons

von F. Gerson<sup>1)</sup>, E. Heilbronner<sup>1)</sup> und V. Boekelheide<sup>2)</sup>

(10. IV. 64)

Im *trans*-15,16-Dimethyl-dihydropyren (I), dessen Darstellung kürzlich beschrieben wurde [1]<sup>3)</sup>, liegt ein Kohlenwasserstoff mit einem völlig neuartigen  $\pi$ -Elektronensystem vor. Es besteht aus einem, der HÜCKEL'schen (2 + 4  $\pi$ )-Regel genügenden



<sup>1)</sup> Laboratorium für Organische Chemie, Eidg. Technische Hochschule, Zürich.

<sup>2)</sup> Department of Chemistry, University of Oregon, Eugene, Oregon.

<sup>3)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1137.