

18. Herstellung und Charakterisierung in Membranen von Ionophoren mit Selektivität für Natrium-Ionen

von Frank Bongardt und Fritz Vögtle

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität, Gerhard-Domagk-Strasse 1, D-5300 Bonn 1

und Dorothee Wegmann, Daniel Ammann, Takuya Maruizumi¹⁾ und Wilhelm Simon*

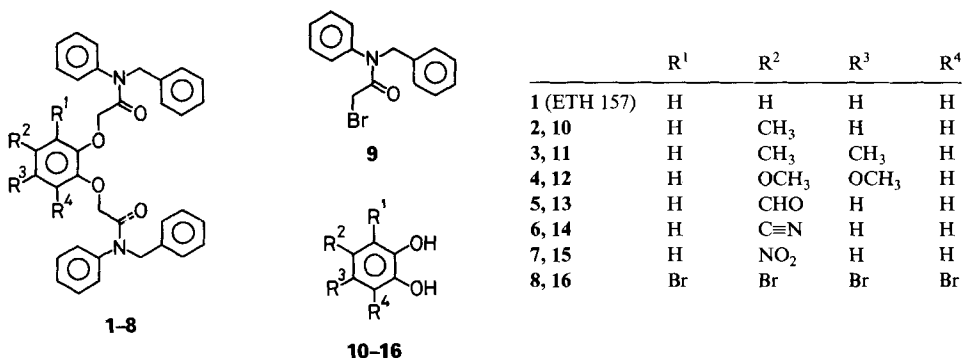
Laboratorium für Organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(11. XI. 86)

Preparation of Neutral Sodium-Selective Ionophores and their Characterization in Membrane Electrodes

Different ionophores based on *N,N'*-dibenzyl-*N,N'*-diphenyl-1,2-phenylenedioxydiacetamide (1) have been prepared by substitution of the aromatic ring carrying the ether O-atoms. Substituents of widely different electronegativity (CH₃, CH₃O, CHO, CN, NO₂, Br) do not relevantly influence the ion selectivity.

Im Hinblick auf intrazelluläre Studien [1] und auf die Bestimmung von Na⁺ in Blutserum und Vollblut mit ionenselektiven Flüssigmembran-Elektroden sind zahlreiche Anstrengungen unternommen worden, um dazu geeignete Ionophore herzustellen [2–10]. Von den bisher bekannt gewordenen derartigen Liganden haben vor allem *N,N'*-Di-benzyl-*N,N'*-diphenyl-1,2-phenylenedioxydiacetamid (ETH 157, 1) [3–5] für extrazelluläre und *N,N',N''*-Triheptyl-*N,N',N''*-trimethyl-4,4',4''-propylidintris(3-oxabutylamid) (ETH 227) [10] [11] für intrazelluläre Na⁺-Messungen [12] verbreitet Eingang gefunden. Dabei ist unter anderem eine hinreichend hohe Ionenselektivität zu fordern. So muss die Membran-Selektivität für Na⁺ relativ zu K⁺ (K_{NaK}^{Pot} [13]) mindestens etwa 0,25 [14] für extrazelluläre und mindestens *ca.* $3,2 \cdot 10^{-4}$ [1] für intrazelluläre Messungen betragen. Um



¹⁾ Beurlaubt von Hitachi Ltd., Central Research Laboratory, Kokubunji, Tokyo 185, Japan.

eine annehmbare Lebensdauer der Membranen insbesondere für einen klinischen Einsatz zu gewährleisten, ist zudem eine hinreichende Lipophilie der Ionophore [14] anzustreben.

Bezüglich der Ionenselektivität genügt **1** ($\log K_{\text{NaK}}^{\text{Pot}} = -0,3$) knapp den Anforderungen für einen extrazellulären Einsatz. Für intrazelluläre Studien ist jedoch weder die Membran-Selektivität für **1** [15] noch jene für ETH 227 ($\log K_{\text{NaK}}^{\text{Pot}} = -2,3$ [12]) hinreichend.

Da im Komplex mit dem Ionophor **1** das Na^+ sowohl durch die beiden Ether- als auch die beiden Carbonyl-O-atome koordiniert wird, war anzunehmen, dass eine Substitution des aromatischen Kerns mit funktionellen Gruppen unterschiedlicher Elektronegativität zu Veränderungen in der Membran-Selektivität führen würde (vgl. dazu [16]). Um zur Planung von weiteren Ionophoren die notwendigen Grundlagen zu erarbeiten, haben wir demnach systematisch durch unterschiedliche Substitution des aromatischen Kerns die Liganden **2–8** hergestellt und ihr Membran-Verhalten potentiometrisch charakterisiert.

Resultate und Diskussion. – Der *Tabelle* ist zu entnehmen, dass die besonders relevanten $K_{\text{NaK}}^{\text{Pot}}$ -Werte von Membranen mit 1,10-Bis[4'-(5"-nonyloxycarbonyl)butyryloxy]decan (ETH 469) als Weichmacher durch die Substitution des aromatischen Kerns der eingebauten Ionophore unerwartet bescheiden beeinflusst werden. Dies gilt auch für die übrigen Membran-Selektivitäten (vgl. *Fig.*). Eine Ausnahme bildet **8** mit den vier besonders stark raumbeanspruchenden Substituenten R^1 bis R^4 (Br).

Tabelle. Eigenschaften der Ionophore **1–8** und elektromotorisches Verhalten von Membranen mit 1,10-Bis[4'-(5"-nonyloxycarbonyl)butyryloxy]decan (ETH 469) als Weichmacher (20–21°)

Ionophor	Lipophilie $\log P_{\text{TLC}}$	Membran- Selektivität $\log K_{\text{NaK}}^{\text{Pot}^a}$	Spezifischer Membran-Widerstand ρ [Ω cm]	Steilheit der Elektrodenfunktion s [mV] ^b)
1	4,8 ^c)	-0,3	$2,1 \cdot 10^9$	$56,2 \pm 3,9$
2	5,2	-0,3	$3,0 \cdot 10^9$	$57,8 \pm 0,6$
3	5,7	-0,2	$4,9 \cdot 10^9$	$57,4 \pm 0,7$
4	3,6	-0,1	$5,6 \cdot 10^9$	$56,5 \pm 3,6$
5	3,9	-0,2	$5,4 \cdot 10^9$	$56,9 \pm 0,9$
6	3,8	-0,2	$5,2 \cdot 10^9$	$57,4 \pm 2,8$
7	4,7	-0,1	$7,9 \cdot 10^9$	$55,6 \pm 1,6$
8	10,3	0,4	$7,7 \cdot 10^9$	$51,5 \pm 16,5$

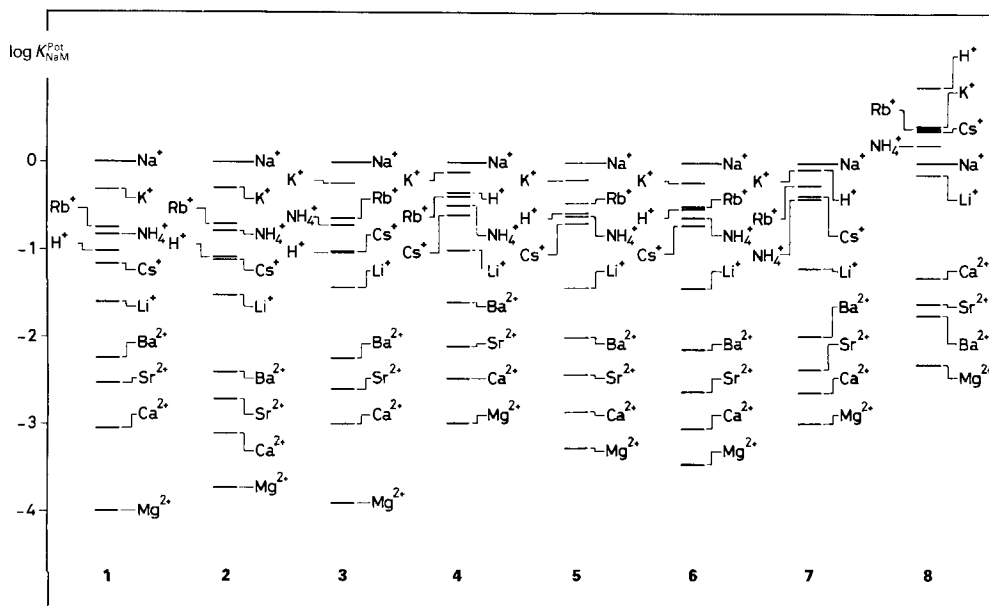
^a) Standardabweichung: < 0,01 für **1–6**, < 0,03 für **7** und **8**.

^b) Für a_{Na} zwischen $8 \cdot 10^{-4}$ und 10^{-1} M; 95%-Sicherheitsschwelle.

^c) 4,6 [14].

Immerhin ist für gewisse Substituenten extremer Elektronegativität (z. B. **7** relativ zu **1**) die zwar kleine, aber signifikante und erwartete Reduktion der Na^+/K^+ -Selektivität beobachtbar. Wegen der vermutlich verminderten Basizität der Ether-O-atome von **7** im Vergleich zu **1** würde die Bevorzugung von kleinen (Na^+) relativ zu grossen Ionen derselben Ladung (K^+) bei sonst gleichbleibender Koordinationssphäre aufgrund theoretischer Erwägungen verringert [17].

Aus der *Tabelle* ist weiter ersichtlich, dass die untersuchten Membran-Systeme für wässrige NaCl-Lösungen als Messgut Elektrodenfunktionen ergeben, die höchstens 4,5% von der theoretischen Steilheit (58,2 mV bei 20°) abweichen. Eine Ausnahme bilden wiederum Membranen mit **8**, deren Elektrodenfunktionen lediglich Steilheiten um 52 mV aufweisen.



Figur. Selektivitätsfaktoren, $\log K_{NaM}^{Pot}$, von 1–8 in PVC-Flüssigmembran-Elektroden mit 1,10-Bis[4'-(5"-nonyloxycarbonyl)butyryloxy]decan als Weichmacher

Die $\log P$ -Werte entsprechen den Logarithmen der Verteilungskoeffizienten der Ionophore im System $H_2O/1$ -Octanol. Die beobachteten Einflüsse der Substituenten R^1 bis R^4 stehen in etwa im Einklang mit den individuellen Beiträgen zur Lipophilie [18]. Mit Ausnahme der als Ionophor ohnehin unattraktiven Verbindung 8 sind sämtliche gemessenen Lipophilien wesentlich kleiner als dies für einen klinischen Einsatz gefordert wurde [14].

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* a) Für Synthesen: *N*-Benzyl-*N*-phenylamin *p.a.* von Merck; 2-Bromacetyl-chlorid, 4-Methyl-, 4-Nitro- und Tetrabrombrenzcatechin, 3,4-Dihydroxybenzaldehyd von Janssen Chimica; Salze, reinst *p.a.*, von Riedel-de Haën und Merck. Die technischen Lösungsmittel wurden nach Vorschrift [19] gereinigt. Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (0,063–0,1 mm): Merck. R_f -Werte: DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} (Merck) mit $CHCl_3/$ AcOEt 6:1, für 8 mit $CHCl_3$ als Laufmittel. 1H -NMR: Bruker EM-360 bzw. EM-390; in $CDCl_3$; TMS als interne Referenz, chemische Verschiebungen in ppm mit δ (TMS) = 0. MS: A.E.I. MS-30 und MS-50. b) Für EMK-Messungen: *N,N'*-Dibenzyl-*N,N'*-diphenyl-1,2-phenylenedioxydiacetamid (ETH 157), 1,10-Bis[4'-(5"-nonyloxycarbonyl)butyryloxy]decan (ETH 469) *p.a.*. Poly(vinylchlorid) hochmolekular (PVC) purum *p.a.* für ionenselektive Elektroden, THF puriss. *p.a.*, alle von Fluka; Metall-chloride: Merck *p.a.*, deionisiertes H_2O , doppelt destilliert in Quartz-Apparatur.

2. EMK-Messungen. Die Flüssigmembranen, die je 1% (Gew.) der Verbindung 1–8, 66% ETH 469 und 33% PVC enthielten, wurden nach [20] hergestellt und Membran-Stücke mit 7 mm Durchmesser in Elektrodenkörper Philips IS-560 (*N.V. Philips Gloeilampenfabrieken*, Eindhoven, Holland) eingesetzt. Die Messketten waren vom Typ Hg; Hg_2Cl_2 , KCl (ges.) | 3m KCl | Messgut || Membran || 0,01m NaCl, AgCl; Ag, wobei die in [21] beschriebene Referenz-Elektrode verwendet wurde. Die EMK-Messungen (Auflösung ca. 30 μV) und ihre Auswertung erfolgten nach [22]. Alle Potentiale wurden bei 20–21° gemessen und für die Diffusion zwischen Messgut und Brückenelektrolyt korrigiert [23]. Die Selektivitätsfaktoren wurden nach der Methode der getrennten Lösungen (SSM) in 0,1m

Metall-chlorid-Lsg. bestimmt [11]. Die Resultate stellen Mittelwerte von *EMK*-Messungen an 2 während ca. 1 d in 0,01M NaCl konditionierten ionenselektiven Elektroden dar. Die Steilheiten der Elektrodenfunktionen gelten für a_{Na} zwischen $9 \cdot 10^{-4}$ und 10^{-1} M, die angegebenen Standard-Abweichungen für die 95%-Sicherheitsschwelle. Die Widerstände wurden nach der in [24] beschriebenen Methode in 0,1M NaCl bei 20–21° bestimmt und daraus aufgrund der Membran-Dimensionen die spezifischen Widerstände mit einer Genauigkeit von $\Delta(\log \rho) < 0,2$ erhalten.

3. *Lipophilie*. Die $\log P$ -Werte wurden mit Hilfe von DC auf Umkehrphasen-Kieselgelplatten ($KC_{18}F$, *Whatman*) im System EtOH/H₂O 8:2 bestimmt, wobei mit 9 Verbindungen bekannter Lipophilie ($\log P = 0$ bis 6,3 [25]) geeicht wurde. Die Unsicherheit in den $\log P$ -Werten zwischen 4 und 6 beträgt $\pm 0,4$, diejenige für $\log P$ um 10 aber $\pm 1,0$.

4. *Synthesen*. *N*-Benzyl-2-brom-*N*-phenylacetamid (9) wird ohne Hilfsbasenzusatz [26] durch Verkochen mit *N*-Benzyl-*N*-phenylamin hergestellt.

Liganden 2–8. *Allgemeines Verfahren*. Die entsprechend substituierte Brenzcatechin-Verbindung 10–16 (1 mol-Äquiv.) wird mit je 2 mol-Äquiv. 9, K₂CO₃ und KI in 100 ml H₂O-freiem Aceton 8 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wird das Lsgm. abgedampft, der Rückstand in CHCl₃ aufgenommen und mehrmals mit 2N NaOH und H₂O gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation erhält man das Produkt.

2,2'-(4-Methyl-1,2-phenylendioxy)bis(*N*-benzyl-*N*-phenylacetamid) (2). Aus 2,50 g (20,1 mmol) 4-Methylbrenzcatechin (10), 12,16 g (40,0 mmol) 9, 5,52 g (39,9 mmol) K₂CO₃ und 6,64 g (40,0 mmol) KI. Chromatographie mit CHCl₃/AcOEt 6:1 ergibt 3,2 g (27%) 2 als farbloses Öl, das nach ca. 1 Monat glasig-kristallin wird, Schmp. 72–77°. R_f 0,40. ¹H-NMR (60 MHz): 2,18 (s, CH₃); 4,40 (s, 2 OCH₂CO); 4,86 (s, 2 PhCH₂); ca. 6,5–7,6 (m, 23 arom. H). MS: 570 (M^+). Anal. ber. für C₃₇H₃₄N₂O₄ · H₂O (588,70): C 75,49, H 6,16, N 4,76; gef.: C 75,28, H 5,89, N 4,51.

2,2'-(4,5-Dimethyl-1,2-phenylendioxy)bis(*N*-benzyl-*N*-phenylacetamid) (3). Aus 2,76 g (20,0 mmol) 4,5-Dimethylbrenzcatechin (11) [27] [28], 12,16 g (40,0 mmol) 9, 5,52 g (39,9 mmol) K₂CO₃ und 6,64 g (40,0 mmol) KI. Nach Chromatographie mit CHCl₃/AcOEt 6:1, Trocknen auf dem Wasserbad i.HV. und Umkristallisation aus MeOH erhält man 6 g (51%) farblose Kristalle 3, Schmp. 96–97°. R_f 0,42. ¹H-NMR (90 MHz): 2,06 (s, 2 CH₃); 4,39 (s, 2 OCH₂CO); 4,88 (s, 2 PhCH₂); 6,58 (s, (CH₃)₂C₆H₂); 6,78–7,44 (m, 20 arom. H). MS: 584 (M^+). Anal. ber. für C₃₈H₃₆N₂O₄ (584,72): C 78,06, H 6,21, N 4,79; gef.: C 77,84, H 6,41, N 4,78.

2,2'-(4,5-Dimethoxy-1,2-phenylendioxy)bis(*N*-benzyl-*N*-phenylacetamid) (4). Aus 0,52 g (3,05 mmol) 4,5-Dimethoxybrenzcatechin (12) [29] [30], 1,85 g (6,1 mmol) 9, 0,84 g (6,1 mmol) K₂CO₃ und 1,01 g (6,1 mmol) KI. Chromatographie mit CHCl₃/AcOEt 6:1, Trocknen i.HV. und Umkristallisation aus MeOH ergeben 0,3 g (16%) farblose Kristalle 4, Schmp. 119–120°. R_f 0,30. ¹H-NMR (90 MHz): 3,71 (s, 2 CH₃O); 4,35 (s, 2 OCH₂CO); 4,88 (s, 2 PhCH₂); 6,53 (s, (CH₃O)₂C₆H₂); 6,79–7,43 (m, 20 arom. H). MS: 616 (M^+). Anal. ber. für C₃₈H₃₆N₂O₆ (616,71): C 74,01, H 5,88, N 4,54; gef.: C 74,36, H 6,13, N 4,59.

2,2'-(4-Formyl-1,2-phenylendioxy)bis(*N*-benzyl-*N*-phenylacetamid) (5). Aus 2,50 g (18,1 mmol) 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (13), 11,0 g (36,2 mmol) 9, 5,07 g (36,7 mmol) K₂CO₃ und 6,05 g (36,4 mmol) KI. Durch Umkristallisation des festen Rohproduktes erhält man 3,2 g (30%) farblose Kristalle 5, Schmp. 140–142°. R_f 0,23. ¹H-NMR (90 MHz): 4,46, 4,53 (2 s, je 2 H, 2 OCH₂CO); 4,88 (s, 2 PhCH₂); 6,57–7,53 (m, 23 arom. H); 9,74 (s, CHO). MS: 584 (M^+). Anal. ber. für C₃₇H₃₂N₂O₅ (584,67): C 76,01, H 5,52, N 4,79; gef.: C 75,75, H 5,53, N 4,68.

2,2'-(4-Cyano-1,2-phenylendioxy)bis(*N*-benzyl-*N*-phenylacetamid) (6). Aus 2,39 (17,7 mmol) 3,4-Dihydroxybenzonnitril (14) [31], 10,76 g (35,4 mmol) 9, 4,95 g (35,8 mmol) K₂CO₃ und 5,91 g (35,6 mmol) KI. Nach Chromatographie mit CHCl₃/AcOEt 6:1 wird das ölige Produkt i.HV. auf dem Wasserbad getrocknet und mit wenigen ml Heptan versetzt. Unter Rühren gibt man tropfenweise so viel EtOH zu, bis sich das Öl gerade löst und in der Kälte nicht flüssig ausfällt. Kristallisation über Nacht ergibt 3 g (29%) farblose Kristalle 6, Schmp. 105–106°. R_f 0,39. ¹H-NMR (60 MHz): 4,33 (2 s, 2 OCH₂CO); 4,74 (s, 2 PhCH₂); 6,3–7,7 (m, 23 arom. H). MS: 581 (M^+). Anal. ber. für C₃₇H₃₁N₃O₄ · 0,25 H₂O (586,18): C 75,81, H 5,42, N 7,17; gef.: C 75,78, H 5,46, N 6,96.

2,2'-(4-Nitro-1,2-phenylendioxy)bis(*N*-benzyl-*N*-phenylacetamid) (7). Aus 2,50 g (16,1 mmol) 4-Nitrobrenzcatechin (15), 9,79 g (32,2 mmol) 9, 4,44 g (32,1 mmol) K₂CO₃ und 5,34 g (32,2 mmol) KI. Nach Chromatographie mit CHCl₃/AcOEt 6:1 erhält man einen öligen Rückstand, der nach dem Trocknen i.HV. fest wird und durch Umkristallisation aus EtOH 6 g (62%) schwachgelbe Kristalle 7 ergibt, Schmp. 126°. R_f 0,47. ¹H-NMR (60 MHz): 4,53, 4,59 (2 s, je 2 H, 2 OCH₂CO); 6,68–7,57 (m, 23 arom. H); 4,88 (s, 2 PhCH₂). MS: 601 (M^+). Anal. ber. für C₃₆H₃₁H₃O₆ (601,66): C 71,87, H 5,19, N 6,98; gef.: C 71,76, H 5,08, N 6,99.

2,2'-(3,4,5,6-Tetrabrom-1,2-phenylendioxy)bis(*N*-benzyl-*N*-phenylacetamid) (8). Aus 6,38 g (15,0 mmol) Tetrabrombrenzcatechin (16), 9,12 g (30,0 mmol) 9, 4,20 g (30,4 mmol) K₂CO₃ und 5,00 g (30,1 mmol) KI. Das

Rohprodukt, ein braunes Öl, wird beim Trocknen i.HV. fest. Durch Chromatographie mit CHCl_3 und Umkristallisation aus EtOH erhält man 7,4 g (57%) farblose Kristalle **8**, Schmp. 112–114°. R_f 0,24. $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): 4,50 (s, 2 OCH_2CO); 4,93 (s, 2 PhCH_2); 7,24 (br. s, 20 arom. H). MS: 868 (M^+ für ^{79}Br). Anal. ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_4$ (872,25): C 49,57, H 3,24, N 3,21; gef.: C 49,70, H 3,22, N 3,12.

Wir danken der Firma *Boehringer Mannheim GmbH, Biochemicawerk Tutzing*, für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Ammann, 'Ion-Selective Microelectrodes. Principles, Design and Application', Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1986.
- [2] D. Ammann, E. Pretsch, W. Simon, *Anal. Lett.* **1974**, 7, 23.
- [3] W. Simon, E. Pretsch, D. Ammann, W. E. Morf, M. Güggi, R. Bissig, M. Kessler, *Pure Appl. Chem.* **1975**, 44, 613.
- [4] U. Oesch, D. Ammann, E. Pretsch, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2073.
- [5] D. Ammann, R. Bissig, Z. Cimerman, U. Fiedler, M. Güggi, W. E. Morf, M. Oehme, H. Osswald, E. Pretsch, W. Simon, in 'Ion and Enzyme Electrodes in Biology and Medicine', Eds. M. Kessler, L. C. Clark, Jr., D. W. Lübbers, I. A. Silver und W. Simon, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1976, S. 22.
- [6] F. Vögtle, Th. Kleiner, R. Leppkes, M. W. Läubli, D. Ammann, W. Simon, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 2028.
- [7] T. Shono, M. Okahara, I. Ikeda, K. Kimura, *J. Electroanal. Chem.* **1982**, 132, 99.
- [8] C. J. Battaglia, J. C. Chang, D. S. Daniel, U. S. Patent 4 214 968, 1980.
- [9] D. S. Daniel, E. Patent 82 518, 1983; U. S. Patent 332 904, 1981.
- [10] M. Güggi, M. Oehme, E. Pretsch, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 2417.
- [11] P. Anker, H.-B. Jenny, U. Wuthier, R. Asper, D. Ammann, W. Simon, *Clin. Chem.* **1983**, 29, 1508.
- [12] R. A. Steiner, M. Oehme, D. Ammann, W. Simon, *Anal. Chem.* **1979**, 51, 351.
- [13] a) G. G. Guilbault, R. A. Durst, M. S. Frant, H. Freiser, E. H. Hansen, T. S. Light, E. Pungor, G. Rechnitz, N. M. Rice, T. J. Rohm, W. Simon, J. D. R. Thomas, *Pure Appl. Chem.* **1976**, 48, 127; b) G. G. Guilbault, R. A. Durst, M. S. Frant, H. Freiser, E. H. Hansen, T. S. Light, G. J. Moody, E. Pungor, G. Rechnitz, N. M. Rice, T. J. Rohm, J. Růžička, W. Simon, J. D. R. Thomas, *IUPAC Inf. Bull.* **1978**, Nr. 1, S. 70.
- [14] U. Oesch, P. Anker, D. Ammann, W. Simon, in 'Ion-Selective Electrodes', Eds. E. Pungor und I. Buzás, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1985, S. 81.
- [15] D. Ammann, P. Anker, *Neurosci. Lett.* **1985**, 57, 267.
- [16] D. Ammann, R. Bissig, M. Güggi, E. Pretsch, W. Simon, I. J. Borowitz, L. Weiss, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 1535.
- [17] W. Simon, W. E. Morf, P. Ch. Meier, in 'Structure and Bonding', Springer-Verlag, Heidelberg, 1973, Bd. 16, S. 113.
- [18] C. Hansch, A. Leo, 'Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology', John Wiley and Sons, New York-Chichester-Brisbane-Toronto, 1979.
- [19] L.-F. Tietze, Th. Eicher, 'Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum', Thieme-Verlag, Stuttgart, 1981.
- [20] P. Anker, E. Wieland, D. Ammann, R. E. Dohner, R. Asper, W. Simon, *Anal. Chem.* **1981**, 53, 1970.
- [21] R. E. Dohner, D. Wegmann, W. E. Morf, W. Simon, *Anal. Chem.* **1986**, 58, 2585.
- [22] U. Wuthier, H. V. Pham, E. Pretsch, D. Ammann, A. K. Beck, D. Seebach, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1822.
- [23] P. C. Meier, *Anal. Chim. Acta* **1982**, 136, 363.
- [24] U. Oesch, W. Simon, *Anal. Chem.* **1980**, 52, 692.
- [25] H. Ellgehausen, Ch. D'Hondt, R. Furer, *Pestic. Sci.* **1981**, 12, 219.
- [26] Th. Kleiner, F. Bongardt, F. Vögtle, M. W. Läubli, O. Dinten, W. Simon, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1071.
- [27] J. M. Bruce, F. K. Sutcliffe, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3820.
- [28] P. Karrer, E. Schick, *Helv. Chim. Acta* **1943**, 26, 800.
- [29] H.-W. Wanzlick, U. Jahnke, *Chem. Ber.* **1968**, 101, 3744.
- [30] F. Dallacker, G. Löhnert, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 1586.
- [31] K. Hoesch, T. v. Zarzecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, 50, 462.