

## Beitrag zu Biotransformation und Analytik des Psychopharmacons Mefexamid

Werner Gielsdorf

c/o Direktion Polizeitechnische Untersuchungen, Gothaer Straße 19, D-1000 Berlin 62

### Contribution to Biotransformation and Analysis of the Psychopharmacoon Mefexamide

**Summary.** After oral administration of a therapeutic dosage (400 mg) Mefexamide (I), six excretion products were detected in human urine and subsequently identified by GC/MS and TLC: in addition to the unchanged drug (I) in the acidic extracted urine *without* hydrolysis p-methoxyphenoxiaceticacid-methylester (II) and p-methoxyphenoxiaceticacid (III) were detected; the latter two and p-hydroxianisole (IV) were also found in the acidic extract *after* hydrolysis (with hydrochloric acid or enzymatic). In the alkaline urine extract besides the unchanged drug (I) and the main metabolite V (partially described previously by Forist et al. [8]<sup>1</sup>), metabolite VI, which occurred only in very small amounts, could be detected.

Additionally, 2-diethylaminoethylamine (VII) was identified as an artifact in the alkaline extract *after* acidic hydrolysis. Hydrolysis of mefexamide with hydrochloric acid led to substances II, III, IV, and VII. For the main metabolite V, a synthesis route is described.

Approximately 15% of the administered drug was recovered in the 24-h urine; substances I and V could be detected at least 72 h after application.

**Key words:** Mefexamide, biotransformation and identification – Gas chromatography/mass spectrometry (EI/CI), mefexamide – tlc, mefexamide

**Zusammenfassung.** Nach oraler Gabe einer therapeutischen Dosis (400 mg) Mefexamid konnten mit Hilfe der GC/MS und DC im menschlichen Harn sechs Ausscheidungsprodukte nachgewiesen werden: Neben der unveränderten Ausgangsverbindung (I) wurden im sauren Extrakt *vor* Hydrolyse noch der p-Methoxyphenoxiessigsäuremethylester (II) und die p-Methoxyphenoxiessigsäure (III) nachgewiesen; die beiden letztgenannten — neben dem p-Hydroxianisol (IV) — auch im sauren Extrakt *nach* Hydrolyse (salzsauer und enzymatisch).

1 N-(2-diethylaminoethyl)-4-hydroxyphenoxiacetamide

Im alkalischen Urinextrakt konnte neben dem unveränderten Mefexamid (I) und dem bereits von Forist et al. [8] beschriebenen Hauptabbauprodukt (V) noch der in nur äußerst geringer Konzentration vorliegende Metabolit VI nachgewiesen werden. Als (hydrolysebedingtes) Artefakt wurde außerdem im alkalischen Extrakt *nach* salzsaurer Hydrolyse das 2-Diethylaminoethylamin (VII) identifiziert. Die salzsaure Hydrolyse der Reinsubstanz lieferte die Verbindungen II, III, IV und VII. Für den Hauptmetaboliten V wurde eine Synthesemethode erarbeitet.

Im 24-h-Sammelurin konnten etwa 15% der eingenommenen Dosis wiedergefunden werden; der Nachweis von I und V gelang noch 72 h nach Einnahme.

**Schlüsselwörter:** Mefexamid, Biotransformation und Nachweis – GC/MS (EI/CI), Mefexamid – DC, Mefexamid

## I. Einführung

Mefexamid, von der Herstellerfirma H. Mack Nachf., Illertissen, als Psychopharmakon (Stimulans) zur Behandlung verschiedener Depressionen vertrieben, stellt chemisch das N-(2-Diethylaminoethyl)-4-methoxyphenoxiacetamid dar [1].

Wie die Erfahrungen der Vergangenheit mit anderen Ersatzdrogen — wie Isoaminil, AN 1, Romilar, X 112 etc. — zeigen [2, 3], ist aufgrund dieses Indikationsgebiets eine mißbräuchliche Verwendung nicht auszuschließen; entsprechende Hinweise liegen bereits vor.

Angaben zum Nachweis, insbesondere im biologischen Material, fehlen in der einschlägigen Literatur [4–6]; über das Biotransformationsverhalten beim Menschen ist nur soviel bekannt, daß neben mehreren nicht identifizierten Metaboliten eine Demethylierung an der p-Methoxy-Funktion erfolgt [7, 8].

## II. Geräte und Methoden

Zwei gesunde männliche Versuchspersonen erhielten ca. 1 h nach dem Frühstück zwei Kapseln Mefexamid forte (= 400 mg Mefexamidhydrochlorid). Der Urin wurde bis einschließlich 24 h nach der letzten Medikamenteinnahme in Braunglasflaschen gesammelt und sofort aufgearbeitet (ca. 1,21).

Die *Extraktion des Harns* erfolgte jeweils vor und nach saurer Hydrolyse (Verhältnis konz. Salzsäure zu Urin 1:3; v/v) bei pH 2 und 11–12 mit Chloroform.

Zur *enzymatischen Spaltung* der Konjugate wurden 100 ml Harn mit Acetatpuffer auf pH 5,5 eingestellt, mit 2 ml  $\beta$ -Glucuronidase/Arylsulfatase (E. Merck) versetzt und über Nacht bei ca. 37°C gehalten. Diese Lösung wurde dann bei pH 3–3,5 und 9–10 mit einem Gemisch aus Chloroform/Isopropanol (3:1) extrahiert.

Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer abgezogen<sup>2</sup>; die Rückstände — gelöst in wenig Methanol — wurden direkt chromatographiert.

Zur *Dünnschichtchromatographie (DC)* wurden Fertigplatten HF<sub>254</sub> (Merck) verwendet. Als Fließmittel dienten:

2 Den basischen Extrakten wurde vorher ein Tropfen konz. Salzsäure zugesetzt

1. Chloroform/Methanol/Ammoniak	80 + 20 + 1
2. Toluol/Ethanol/Ammoniak	80 + 20 + 1
3. Essigsäureethylester/Methanol/Ammoniak	85 + 10 + 5
4. Methanol/Ammoniak	100 + 1,5
5. Benzol/Aceton/Ameisensäure	70 + 29 + 1

Zur Detektion [9] gelangten folgende Sprühreagentien zur Anwendung:

- Dragendorff-Reagenz (mod. nach Thies u. Reuther) mit Nachbesprühen einer 5%igen wäßrigen Eisen(III)-chlorid-Lösung
- Kaliumjodplatinat
- Eisen(III)-chlorid/Schwefelsäure (10 ml einer 5%igen Eisen(III)-chlorid-Lösung mit 1 ml konz. Schwefelsäure)

Bei der *präparativen DC* wurde wie bei [2] beschrieben verfahren; für die basischen Extrakte erwies sich Laufmittel Nr. 1 als am geeignetsten.

Die *Bedingungen für die GC/MS-Kombination* sind bei [10] beschrieben, wobei zur GC der basischen Extrakte als Phase 3% SP-2250 DB auf 100/120 mesh Supelcoport benutzt wurde [2].

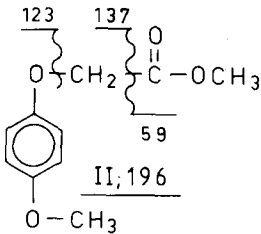
Die *UV-Spektren* wurden mit dem Zeiss DMR 10 (Lösungsmittel: Methanol), die *IR-Spektren* mit dem PE 283 (KBr-Preßtechnik 1 mg Substanz + 300 mg KBr) aufgenommen.

Die *<sup>1</sup>H-NMR-Spektren* wurden mit dem Varian HA-100, die *Schmelzpunkte* (unkorr.) mit dem Mettler FP 5 erhalten.

### III. Ergebnisse und Diskussion

Im *sauren Extrakt vor Hydrolyse* konnten mit Hilfe des dünn-schichtchromatographischen und gaschromatographisch/massenspektrometrischen Vergleichs mit den authentischen Referenzverbindungen drei körperfremde Substanzen nachgewiesen und identifiziert werden:

Neben der unveränderten Reinsubstanz (I) wurde Abbauprodukt (II) als p-Methoxyphenoxyessigsäuremethylester erkannt:



bei Metabolit III handelt es sich um die p-Methoxyphenoxyessigsäure:

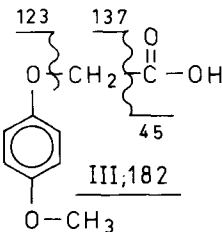
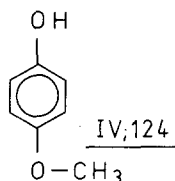


Tabelle 1. Die massenspektrometrischen Kenndaten (EI/CI) der nachgewiesenen Verbindungen

Verbindung	Mol.-Gew.; Summenformel	EI (m/e; % rel. Int.)		CI	
		Molekülion	Starke Ionen	Reaktand- gas	MH <sup>+</sup> ; starke Ionen (m/e; % rel. Int.)
II	196 C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	196 (54)	181 (1); 137 (8); 123 (100); 107 (6); 95 (37); 92 (18); 77 (25); 64 (32)		197 (100); 165 (2); 137 (5)
III	182 C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	182 (38)	167 (1); 137 (4); 123 (100); 109 (18); 95 (38); 77 (16); 64 (28); 45 (52)	Iso-Butan ↕	183 (100); 165 (4); 137 (45); 123 (5);
IV	124 C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	124 (100)	109 (62); 81 (54); 53 (42); 40 (28)		→ ←
VI	252 C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	252 (7)	234 (8); 205 (10); 181 (34); 137 (25); 124 (29); 109 (4); 71 (23); 58 (100)	Ammoniak ↕	253 (100); 206 (2); 164 (1); 114 (3)
VII	116 C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	117 (29)	129 (8); 100 (14); 86 (100); 72 (3); 58 (18); 44/42 (10)		

beides die Produkte einer (enzymatischen) Säureamid-Spaltung, wie sie für zahlreiche derartige Arzneistoffe beschrieben ist.

Im sauren Extrakt nach Hydrolyse (salzsauer bzw. enzymatisch) konnte das p-Hydroxianisol als weiteres Abbauprodukt (IV) identifiziert werden:



Die massenspektrometrischen und dünnschichtchromatographischen Kenndaten der Verbindungen sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt; als charakteristisches Ion mit hoher Intensität zeigen die Spektren das p-Methoxyphenoxi-Fragment bei m/e 123 bzw. das 1,4-Dimethoxybenzol-Bruchstück bei m/e 137.

Da bei der Aufnahme der sauren Extraktionsrückstände mit Methanol Metabolit II als Artefakt im GC entsteht, wurden diese (sauren) Extrakte zur Chromatographie in Chloroform/Isopropanol aufgenommen.

Im bei alkalischer Reaktion extrahierten Urin wurden — neben der unveränderten Ausgangsverbindung (I) — zwei weitere, mit Dragendorff-Reagenz und Kaliumjodplateat anfärbbare, im Leerurin nicht vorhandene, Verbindungen gefunden (→ V, VI).

**Tabelle 2.** Die dünn-schichtchromatographischen Daten der im Harn nachgewiesenen Verbindungen

Rf-Wert im Fließ- mittel	Verbindung						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	0.78	—	—	—	0.60	0.50	0.12
2	0.50	—	—	—	0.38	0.24	0.08
3	0.85	—	—	—	0.66	0.45	—
4	0.71	—	—	—	0.69	0.54	0.11
5	—	0.81	0.49	0.76	—	—	—
Detektion							
A	orange	—	—	—	←	orange	→
B	hell- braun	—	—	—	rot- braun	dunkel- braun	türkis
C	—	←	braun	→	—	—	—

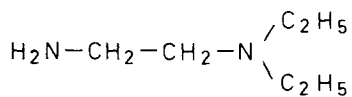
Metabolit V konnte als das bereits von Forist et al. [8] beschriebene N-(2-Diethylaminoethyl)-4-hydroxyphenoxiacetamid identifiziert werden, welches das Hauptausscheidungsprodukt des Mefexamid darstellt.

Das andere Abbauprodukt (VI) blieb nur in Spuren nachweisbar und stellt daher sicherlich nur einen Seitenweg der Biotransformation beim Menschen dar.

Durch hochauflösende Massenspektrometrie<sup>3</sup> wurde die Elementarzusammensetzung folgender Ionen bestimmt: m/e 252 (Mol-peak) = C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, m/e 234 = C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, m/e 205 = C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und m/e 181 = C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>; den base-peak lieferte m/e 58. Aus dem Auftreten des Fragments m/e 58 (*α*-Spaltung!) und des McLafferty-Umlagerungsprodukts m/e 181 sowie der DC-Parameter läßt sich zwanglos die Struktur eines „N-Bidesmethyl-Mefexamids“ ableiten. Eine eindeutige Strukturzuordnung, die durch weitere analytische Methoden gesichert werden müßte, war aufgrund der sehr geringen Probenmenge nicht möglich.

Das Gaschromatogramm des *alkalischen Extrakts nach salzsaurer Hydrolyse* wird beherrscht von einem peak, der über 70% des Totalionenstroms (TIC) auf sich vereinigt; durch hochauflösende Massenspektrometrie (MAT 711; Direkteinlaß) wurde die Elementarzusammensetzung der Verbindung, die wahrscheinlich aus dem Kapselmaterial stammt, zu C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub><sup>4</sup> bestimmt.

Außerdem gelang der Nachweis des zu Metabolit III komplementären Hydrolyseprodukts 2-Diethylaminoethylamin (VII) (Tabelle 1 und 2):



VII; m/e 116

3 Herrn H. Biesalski, Institut für organische Chemie der TU Berlin, danke ich für die Aufnahme der hochaufgelösten Spektren

4 Molekulargewicht 312

Wurden die Konjugate dagegen enzymatisch gespalten, gelang auch der Nachweis von unveränderter Ausgangsverbindung (I) und Metabolit V; für Verbindung VII muß daher die Bildung eines (Hydrolyse-) Artefakts angenommen werden.

#### *Das analytische Verhalten der Reinsubstanz (I) und des Hauptmetaboliten (V)*

Unter den Bedingungen der Elektronenstoß-Ionisation (EI) zeigen beide Verbindungen neben den wenig intensiven Molekülionen bei  $m/e$  280 bzw. 266 ( $< 1\%$  rel. Int.), als base-peak das  $\alpha$ -Spaltprodukt  $m/e$  86. Die Ionen bei  $m/e$  181 bzw. 167 und 99 resultieren aus einer McLafferty-Umlagerung (Abb. 1 und 2).

Diese relativ wenig aussagekräftigen Spektren erfordern den Einsatz der chemischen Ionisation (CI), um — bedingt durch die „weicheren“ Ionisationsbedingungen — zu einer eindeutigen Molekulargewichtsinformation und Verminderung spektraler Überschneidungen mit Begleit- und Ballaststoffen im biologischen Material zu kommen [11, 12].

Für die bei saurer Reaktion extrahierten Proben wurde iso-Butan, für die basischen Extrakte Ammoniak als selektives (!) Reaktandgas verwendet [13, 14].

Das IR-Spektrum (Abb. 3) von I zeigt charakteristische Absorptionsbanden bei  $3315\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $2830\text{ cm}^{-1}$  (O-CH<sub>3</sub>), 1685 (Amid I), 1535, 1505 (Amid II),  $1230\text{ cm}^{-1}$  (—HN—CO—) und  $830\text{ cm}^{-1}$  für einen in p-Stellung substituierten Aromaten [15]. Das entsprechende IR-Spektrum von V<sup>5</sup> zeigt Abb. 4. Im UV-Spektrum liegen die Absorptionsmaxima bei 285 nm, wie sie derartigen disubstituierten Aromaten zugeordnet werden können [15]. Der Schmelzpunkt (I) betrug  $112^\circ\text{C}$ .

Die in CDCl<sub>3</sub> aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zeigen bei  $\delta = 6,8$  ppm ein Singulett für die Aromatenprotonen, ein weiteres Singulett bei  $\delta = 4,45$  für die —O—CH<sub>2</sub>—CO-Gruppe, ein Quartett bei  $\delta = 3,4$  für die der Amidgruppe benachbarte CH<sub>2</sub>-Gruppe, ein Multiplett bei  $\delta = 2,6$  für die drei N—CH<sub>2</sub>-Gruppen, ein Triplett bei  $\delta = 1,0$  für die zwei Methylgruppen sowie ein breites Signal bei  $\delta = 7,25$  für das NH (Signal verschwindet nach D<sub>2</sub>O-Zugabe).

Verbindung I zeigt bei  $\delta = 3,75$  ein weiteres Singulett für die Methoxy-Funktion, Verbindung V ein zusätzliches Signal bei  $\delta = 5,35$  (Signal verschwindet bei D<sub>2</sub>O-Zugabe) für das phenolische OH.

#### *Das Hydrolyseverhalten der Reinsubstanz*

Zur Hydrolyse wurden 1 g Reinsubstanz (Hydrochlorid) mit 200 ml Wasser und 200 ml konz. Salzsäure 15 min unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde dann wie im Teil II („Geräte und Methoden“) beschrieben aufgearbeitet<sup>6</sup>.

Im sauren Extrakt konnten mit Hilfe der GC/MS und DC die Verbindungen II, III und IV nachgewiesen werden, wobei Verbindung IV nur in geringen Mengen nachweisbar blieb<sup>7</sup>.

<sup>5</sup> Freie Base

<sup>6</sup> Beim Extrahieren bei alkalischer Reaktion trat ein intensiver Ammoniak-Geruch auf

<sup>7</sup> Die Verbindungen II und III lagen im Verhältnis 1:6 vor

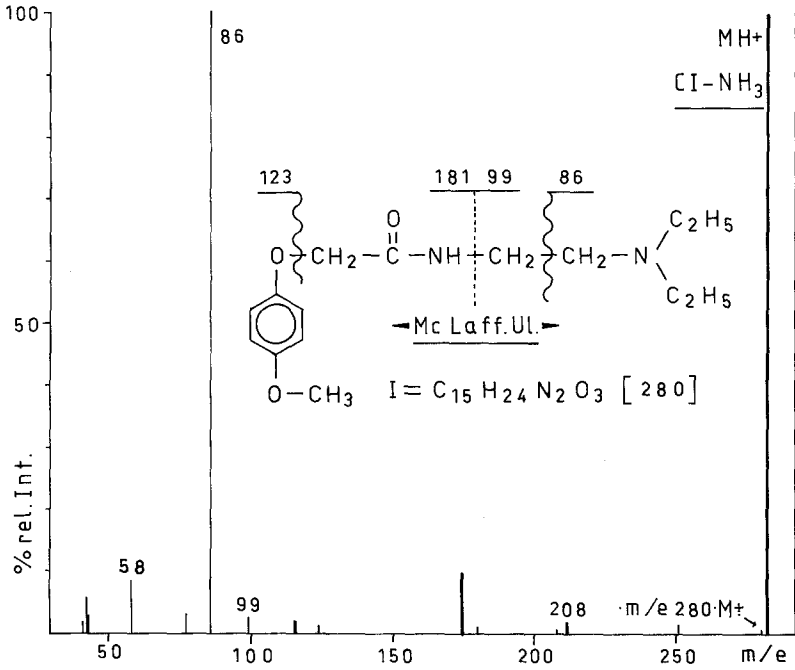


Abb. 1. EI/CI-NH<sub>3</sub>-Massenspektrum des Mefexamid (I)

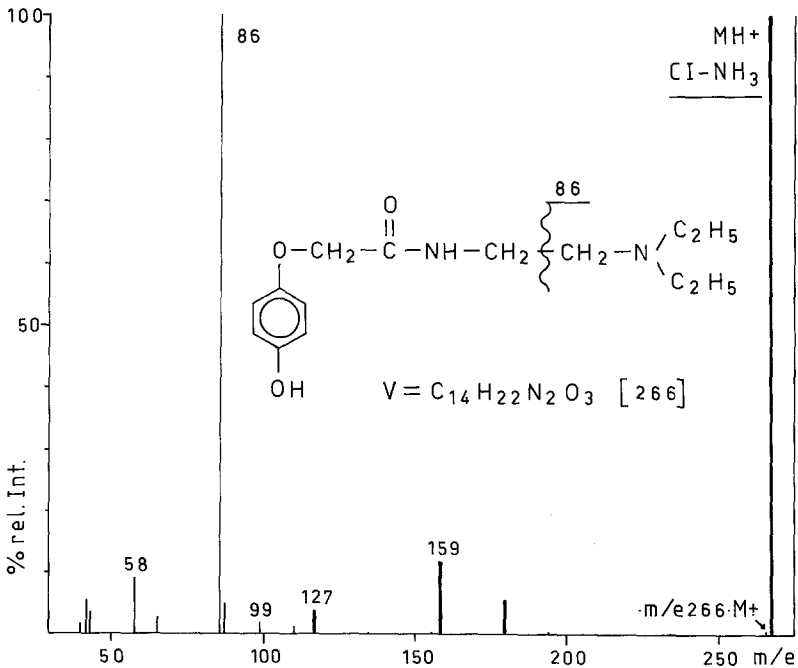
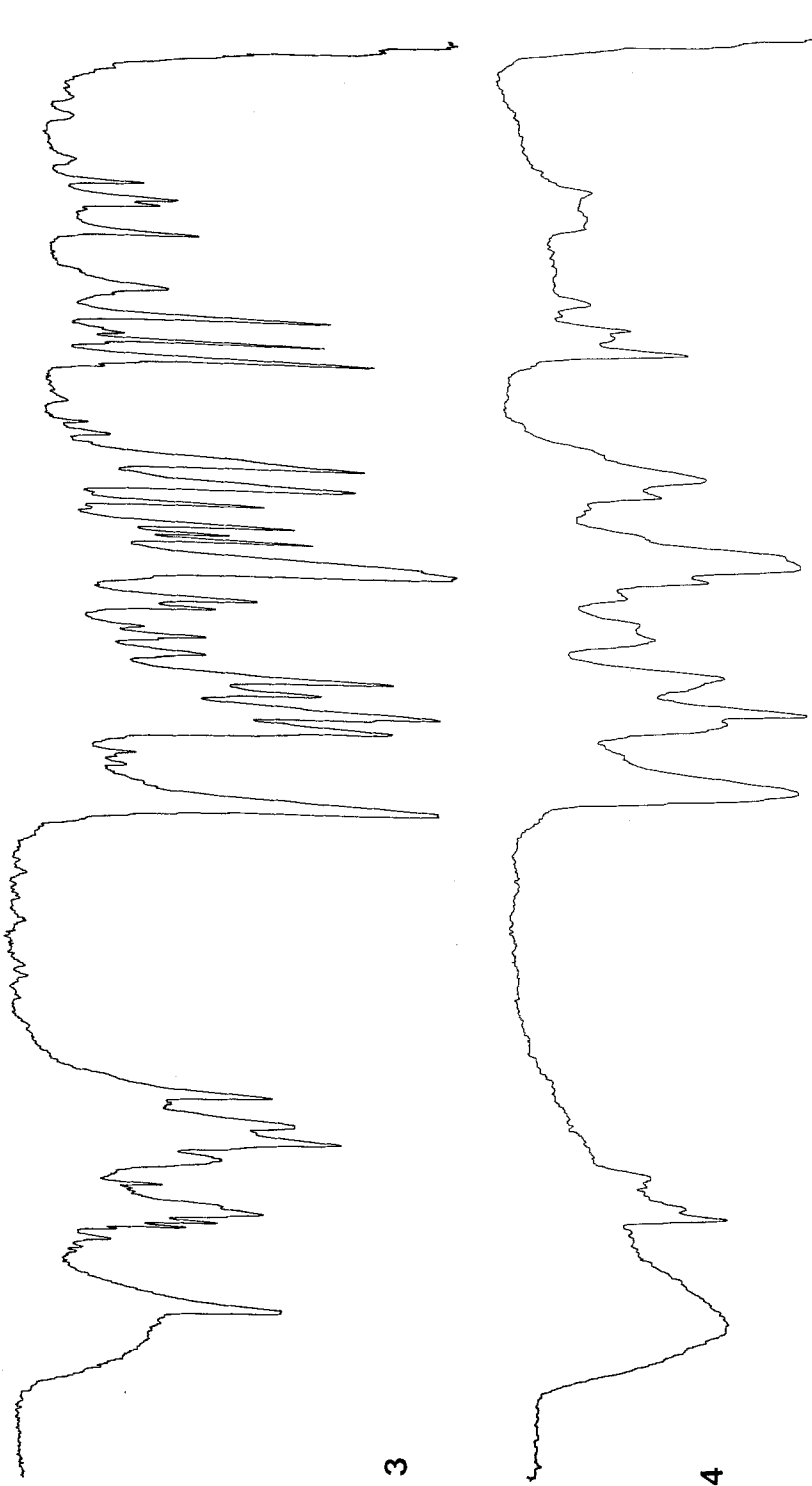


Abb. 2. EI/CI-NH<sub>3</sub>-Massenspektrum des Hauptmetaboliten (V) („p-Hydroxi-Verbindung“)



3

4

Abb. 3. IR-Spektrum von I (Hydrochlorid)

Abb. 4. IR-Spektrum von V (freie Base)



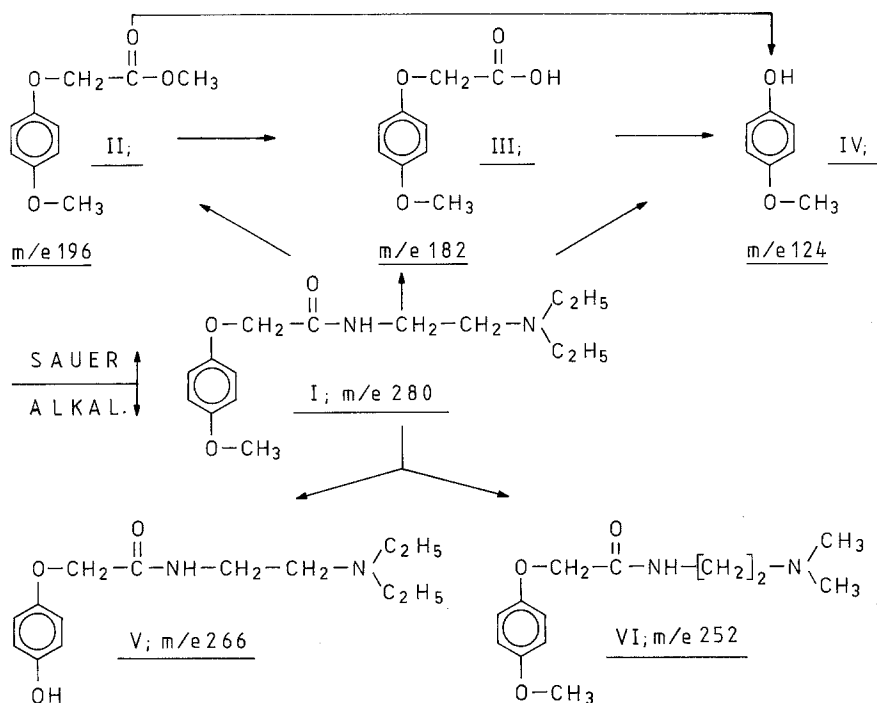


Abb. 5. Biotransformations-Schema von Mefexamid beim Menschen

Im *alkalischen Extrakt* wurde Verbindung VII nachgewiesen; Silylierung der Probe mit MSTFA ergab ein Molekülion bei m/e 245 (= M + 144 - 15), dem entsprechenden „Bis-TMS-Derivat“.

### Schlußfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß der Nachweis einer Mefexamid-Einnahme vorzugsweise über das in relativ hoher Konzentration im alkalischen Urinextrakt vorliegende Hauptabbauprodukt N-(2-Diethylaminoethyl)-4-hydroxyphenoxiacetamid (V) erfolgen sollte<sup>8</sup>.

Dazu eignet sich besonders die hier vorgestellte gaschromatographisch/massenspektrometrische bzw. dünnschichtchromatographische Methode. Die für den Einsatz der DC notwendige Referenz-Substanz kann nach der beschriebenen Methode hergestellt werden. Bei *quantitativen* Untersuchungen dagegen muß — zur Unterdrückung der Artefaktbildung von VII — *enzymatisch* hydrolysiert werden!

Die bei der Biotransformation von Mefexamid beim Menschen aufgezeigten Abbauege sind in Abb. 5 dargestellt. Danach stellt die 0-Desalkylierung („Spaltung des aromatischen Ethers“) die bevorzugte Abbaureaktion dar (→ V), gefolgt von der Säureamid-Spaltung (→ II, III, IV).

<sup>8</sup> Das Konzentrationsverhältnis von I zu V betrug ca. 1:2

Extrakt	Verbindung	
Vor Hydrolyse	I, II, III	sauer
Nach Hydrolyse	II, III, IV	
Vor Hydrolyse	I, V, VI	alkalisch
Nach Hydrolyse	VII	

**Tabelle 3.** Extraktionsverhalten der nachgewiesenen Verbindungen

Vergleichbare Verhältnisse liegen beispielsweise beim Phenacetin vor; weitere Beispiele für 0-Desalkylierungen sind Codein, Metanephrin, Mescaline, p-Methoxyacetanilid und Acetophenetidin; für Säureamidspaltungen Acetanilid, Fluoracetamid, Procainamid, Chloramphenicol und die basischen Säureanilide vom Lidocain-Typ.

Das Extraktionsverhalten der im Harn nachgewiesenen Verbindungen ist in Tabelle 3 zusammengefaßt:

Durch direkten dünn- und gaschromatographischen Vergleich konnten im 24-h-Sammelurin etwa 15% der eingenommenen Menge an Mefexamid wiedergefunden werden; der GC/MS-Nachweis von Ausgangsverbindung und Hauptmetabolit V gelang noch 72 h nach Einnahme von 400 mg I<sup>9</sup>.

#### *Darstellung des N-(2-Diethylaminoethyl)-4-hydroxyphenoxiacetamids (V)*<sup>10</sup>

1 g (6 mMol) p-Hydroxyphenoxiessigsäure wurde mit 0,75 ml (6 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid 2 h unter Rückfluß gekocht. Unter Eiskühlung wurden dann 0,38 ml (4 mMol) 2-Diethylaminoethylamin zugegeben und weitere 3 h erhitzt. Nach dem Hinzufügen von 10 ml Wasser wurde die Reaktionslösung — zur Entfernung von Nebenprodukten — bei pH 2 und 12 mit Chloroform extrahiert; das gewünschte Endprodukt wurde anschließend bei neutraler Reaktion (mit Chloroform) extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels verblieb eine ölige Flüssigkeit.

*Danksagung.* Den Herren M. Herper und K. Schubert (Institut für organische Chemie der FU Berlin) danke ich für ihre Unterstützung; der Firma H. Mack Nachf., Illertissen, für die Überlassung von Reinsubstanz.

#### Literatur

1. Mitt./Beipackzettel der Fa. H. Mack Nachf., Illertissen
2. Gielsdorf W, Holz H (1980) Isoaminil als Ausweichdroge. Dtsch Apotheker Z 120 (29): 1353
3. Gielsdorf W (1980) Massenspektrometrische Befunde im Urin nach Einnahme von Dihydrocodein (Paracodin) und Pentacozin (Fortral). Fresenius Z Anal Chem 301:434
4. Clarke EGC (1969) Isolation and identification of drugs. Pharmaceutical Press, London

<sup>9</sup> Über weitere Befunde (Pharmakokinetik) wird in einer gesonderten Arbeit berichtet werden  
<sup>10</sup> Die verwendeten Chemikalien sind bei der Firma Ferak, Nobelstr. 36-44, 1000 Berlin 44, erhältlich

5. Müller RK (1976) Die toxikologisch-chemische Analyse. Verlag Chemie, Weinheim
6. Beyer KH (1975) Biotransformation der Arzneimittel. Wiss. Verlagsges., Stuttgart
7. Pfeifer S (1980) Biotransformation von Arzneimitteln, Bd III. Verlag Chemie, Weinheim
8. Forist AA, Pulliam AL, Kaiser DG (1974) N-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-(p-hydroxyphenoxy)-acetamide, a metabolite of Mefexamide in man. Res Comm Chem Pathol Pharmacol 8[2]:385
9. Merck E (1980) Anfärbereagentien für Papier- und Dünnschichtchromatographie. Merck, Darmstadt
10. Gielsdorf W, Herper M (1980) Gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchungen zur Analytik von Clobazam (Frisium). Z Rechtsmed 85:295
11. Richter WJ, Schwarz H (1978) Chemische Ionisation — ein stark Bedeutung gewinnendes massenspektrometrisches Analysenverfahren. Angew Chemie 90:449 (zahlreiche Literaturangaben)
12. Horning EC, Horning MG, Carroll DI, Dzidic I, Stillwell RN (1973) Chemical Ionization Mass Spectrometry. Adv Biochem Psychopharmacol 7:15
13. Gielsdorf W, Toffel-Nadolny P (1981) Zur Biotransformation von Zipeprol (Mirsol) beim Menschen. J Clin Chem Clin Biochem 19:25
14. Kauert G, Drasch G, v. Meyer L (1979) Anwendungsmöglichkeiten der chemischen Ionisations-Massenspektrometrie mit Ammoniak als selektivem Reaktandgas in der forensischen Toxikologie. Beitr Gerichtl Med 37:329
15. Pretsch E, Clerc I, Seibl J, Simon W (1976) Strukturaufklärung organischer Verbindungen. Springer, Berlin

Eingegangen am 21. Januar 1981