

## Über eine modifizierte Form der Reformatski-Reaktion.

(Über die Einwirkung von metallorganischen Verbindungen auf Chinole IV.)<sup>1</sup>

Von

A. Siegel und H. Keckeis.

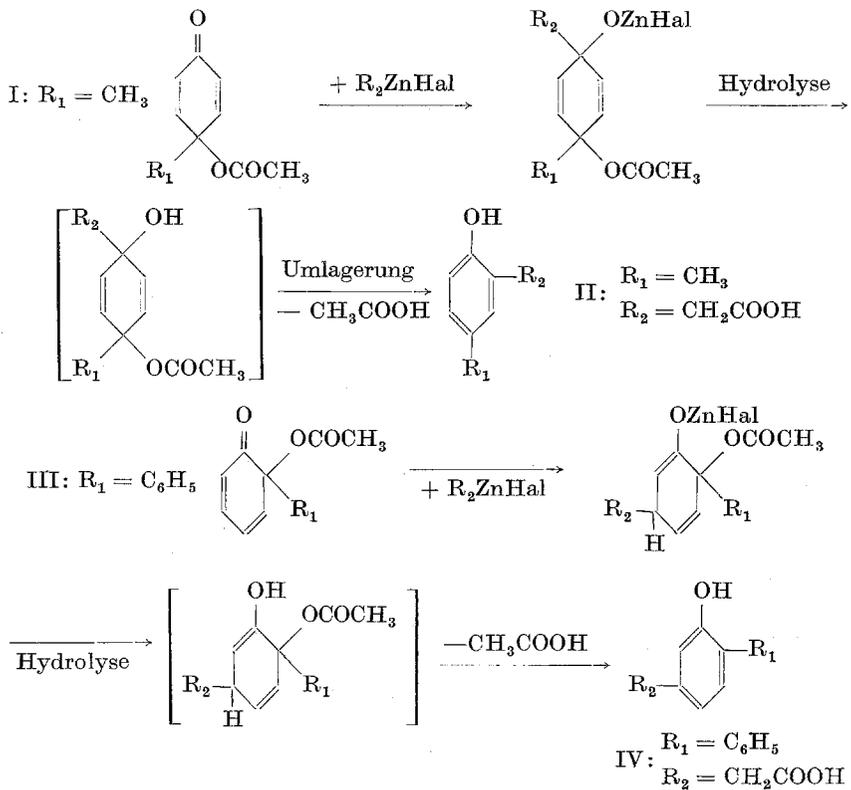
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 22. Juni 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Die Darstellung von Oxyestern durch Einwirkung von Zink auf ein Gemisch einer Oxoverbindung mit einem Halogenfett-säureester nach *Reformatski* läßt sich mit Chinolacetaten als Oxokomponenten nicht durchführen, da es hier zu einer Reduktion dieser Verbindungen durch das metallische Zink kommt. Es wurde deshalb zuerst durch die Einwirkung von Zink auf den Halogensäureester in ätherischer Lösung die entsprechende zinkorganische Verbindung dargestellt. Durch die Umsetzung dieser Lösung mit verschiedenen Oxoverbindungen konnten dann die bei der *Reformatski*-Reaktion zu erwartenden Produkte erhalten werden.

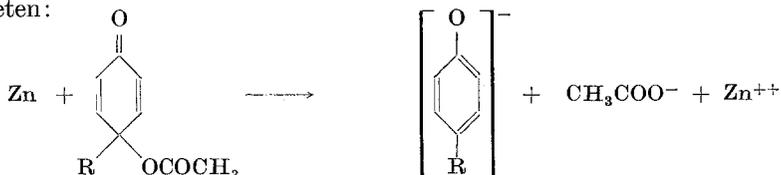
Im Zusammenhang mit einer Arbeitsreihe von *F. Wessely* und Mitarb. über die Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf *Chinolacetate*<sup>1</sup> wurde von uns versucht, diese Verbindungen mit Bromessigester und Zink nach *Reformatski* umzusetzen. Hierbei war auf Grund der Ergebnisse der Umsetzungen von Chinolacetaten mit *Grignard*-Verbindungen entweder eine 1,4- oder eine 1,2-Anlagerung der primär gebildeten zinkorganischen Verbindungen an das Doppelbindungssystem der Chinolacetate zu erwarten. Die Hydrolyse der so erhaltenen Additionsprodukte sollte zu Verbindungen führen, welche eine ausgeprägte Tendenz zeigen, durch Abspaltung von Essigsäure und fallweise unter Wanderung eines Substituenten in aromatische Derivate überzugehen:

<sup>1</sup> I. Mitt.: *F. Wessely, L. Holzer* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. **83**, 1253 (1952); II. Mitt.: *F. Wessely* und *J. Kotlan*, *ibid.* **84**, 124 (1953); III. Mitt.: *F. Wessely, L. Holzer* und *H. Vilcsek*: *ibid.* **84**, 655 (1953).



Bei unseren Untersuchungen zeigte es sich nun, daß es bei der üblichen Ausführung der *Reformatski*-Reaktion, also der Einwirkung von Zink auf ein Gemisch der Oxokomponente (Chinolacetat) und der Halogenkomponente (Bromessigester) in einem geeigneten Lösungsmittel, nicht zur Bildung der gewünschten Reaktionsprodukte kommt, sondern vielmehr neben wechselnden Mengen undestillierbarer harziger Verunreinigungen nur größere Mengen der Reduktionsprodukte der Chinolacetate erhalten werden. So lieferte das 4-Methyl-p-chinolacetat bei der *Reformatski*-Reaktion p-Kresol, das 2-Phenyl-o-chinolacetat ergab o-Oxy-diphenyl und das 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat lieferte 2,4,6-Trimethylphenol.

Es war also an Stelle der gewünschten Reaktion nur eine Reduktion des Chinolacetats durch das elementare Zink in folgender Weise eingetreten:



Infolgedessen war es notwendig, die gleichzeitige Anwesenheit von Chinolacetat und Zink im Reaktionsgemisch zu vermeiden. Ein hierfür möglicher Weg schien darin zu bestehen, in Analogie zu den *Grignard*-Reaktionen zuerst den Halogenfettsäureester mit Zink zu der entsprechenden metallorganischen Verbindung umzusetzen und diese nach der Abtrennung vom überschüssigen metallischen Zink mit der Carbonylkomponente zur Reaktion zu bringen. Eine derartige *zweistufige Variante der Reformatski-Reaktion* ist unseres Wissens in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Es wird zwar allgemein die intermediäre Bildung einer metallorganischen Verbindung  $\text{HalZnR}$  bei der *Reformatski*-Reaktion angenommen, aber nur in einer älteren Arbeit von *G. Dain*<sup>2</sup> wird die Bildung fester Reaktionsprodukte aus Zink und verschiedenen Halogenfettsäureestern beschrieben, für welche auf Grund ihres Zink- und Bromgehaltes eine Formel des erwähnten zinkorganischen Typs angenommen wird. Die dabei eingehaltenen Reaktionsbedingungen — Stehenlassen der Halogenester mit Zink durch mehrere Monate — schienen aber für unsere Zwecke kaum verwertbar zu sein.

Eine Schwierigkeit bei der Darstellung der zinkorganischen Verbindungen der Halogenfettsäureester bildet die bekannte Tatsache, daß solche Verbindungen befähigt sind, — wenn auch nur in geringem Ausmaß — mit Estergruppen zu reagieren. Dies kann aber zur Selbstkondensation des angewandten Halogenesters in folgender Form führen:



Es war also notwendig, Bedingungen zu schaffen, bei denen das Zink mit genügend großer Geschwindigkeit mit dem Halogenester reagiert, ohne daß es in zu großem Maßstab zu der erwähnten Selbstkondensation kommt. Es kamen infolgedessen zur Beschleunigung der Bildung der zinkorganischen Verbindung solche Maßnahmen nicht in Frage, die — wie eine Erhöhung der Temperatur oder der Konzentration — auch die Geschwindigkeit der Selbstkondensation und damit der Zerstörung der zinkorganischen Verbindung erhöhen würden. Es mußte vielmehr eine spezifische Erhöhung der erwünschten Bildungsreaktion bewirkt werden. Möglichkeiten hierzu bestehen einerseits in einer möglichst innigen Durchmischung des heterogenen Reaktionssystems und andererseits in der Anwendung geeigneter Katalysatoren.

Für die möglichst intensive Durchmischung des Zinks mit der Lösung des Halogenesters erwies sich ein sog. „Vibro-Mischer“ als besonders vorteilhaft. Wesentlich ist auch die Verwendung von Zink in Form möglichst leichter Späne, da schwerere Zinkstücke vom Rührer nur schwer auf-

<sup>2</sup> J. russ. phys. chem. Ges. 28, 593 (1896).

gewirbelt werden können und dadurch von den sich allmählich abscheidenden öligen Reaktionsprodukten bedeckt und der Reaktion entzogen werden.

Als Katalysatoren für die Bildung von zinkorganischen Verbindungen sind in der Literatur einerseits die Halogenide von Kupfer und Quecksilber angegeben<sup>3</sup> und andererseits metallorganische Verbindungen, die die letzten Spuren von Wasser im Reaktionsgemisch binden und daher den Start der Reaktion erleichtern<sup>4</sup>.

Bei den von uns durchgeführten Versuchen ergab Zusatz von Quecksilberchlorid keine wesentliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit. Auch die Anwendung von sog. Zink-Kupfer-Paar brachte gegenüber der Verwendung von reinem Zink keinerlei Vorteile. Sehr günstig wirkte sich jedoch für das raschere Eintreten des Reaktionsbeginns das Zusetzen einiger Tropfen einer ätherischen Lösung von Methylmagnesiumjodid aus.

Von den von uns verwendeten Lösungsmitteln (Diäthyläther, Diisopropyläther, Benzol, Toluol) ergab reiner absol. Diäthyläther die besten Resultate. In höher siedenden Lösungsmitteln trat eine stärkere Abscheidung ölig und amorpher Produkte im Lauf der Reaktion ein. Auch der Zusatz von absol. Essigester, welcher von *E. Blaise*<sup>5</sup> zur Förderung der Bildung von Zinkalkylhalogeniden empfohlen wird, erwies sich in unserem Fall als unnötig.

Zur *Feststellung der optimalen Reaktionszeit* wurde Zink mit Bromessigester in ätherischer Lösung unter den im exper. Teil angegebenen Bedingungen umgesetzt. Die jeweils in der ätherischen Lösung des Reaktionsgemisches enthaltene Zinkmenge wurde durch Hydrolyse eines aliquoten Teils mit verd. Schwefelsäure und Titration des Zinkions mit Komplexon III<sup>6</sup> bestimmt. Bei der Umsetzung von 10 g Bromessigsäureäthylester mit 8,3 g Zink in 100 ml Äther wurden hierbei die in der Tabelle angeführten Werte erhalten.

Nach 90 Min. ist ein maximaler Wert erreicht, der dann wieder absinkt. Diese Beobachtung steht auch mit der Tatsache in Einklang, daß sich nach etwa 80 Min. im Reaktionsgemisch ein zähflüssiges Öl abzuscheiden beginnt, das bei der Hydrolyse nur höherflüchtige und zum Teil undestillierbare Substanzen liefert. Es scheint sich also bei diesem Öl um

Tabelle.

Reaktionszeit	Zinkgehalt der äther. Lösung
15 Min.	2,07 g
30 Min.	2,37 g
45 Min.	2,66 g
60 Min.	2,96 g
75 Min.	3,17 g
90 Min.	3,70 g
105 Min.	3,50 g
115 Min.	3,06 g

<sup>3</sup> *R. E. Miller* und *F. F. Nord*, *J. Org. Chem.* **16**, 728 (1951).

<sup>4</sup> *A. Job* und *R. Reich*, *Bull. soc. chim. France* (4) **33** 1414 (1923).

<sup>5</sup> *Bull. soc. chim. France* (4) **9**, I (1911).

<sup>6</sup> *H. Flaschka*, *Mikrochem.* **39**, 38 (1952).

Produkte der erwähnten unerwünschten Esterkondensation zu handeln.

Die ätherische Lösung des nach der optimalen Zeit (90 Min.) erhaltenen Reaktionsgemisches wurde von den unlöslichen Produkten und dem nicht verbrauchten Zink abdekantiert und mit wäßriger Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Destillation des Rückstandes der so erhaltenen ätherischen Lösung an einer Drehbandkolonne lieferte 2,1 g Essigsäureäthylester von Sdp. 77°, welcher als Hydrolysenprodukt der Verbindung  $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  aufzufassen ist. Daneben fiel eine geringe Menge höherflüchtiger Produkte an, welche beim Schütteln mit einer wäßrigen Kupferacetatlösung unlösliche blaugüne Addukte bildeten und somit durch Selbstkondensation gebildete Ketosäureester sein dürften.

Die nach 90 Min. in der ätherischen Lösung enthaltene Zinkmenge entspricht bei Annahme einer Verbindung  $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  der Umsetzung von 96% des im Reaktionsgemisch enthaltenen Bromessigesters. Es kann auf Grund unserer Versuche allerdings nicht festgestellt werden, ob neben dieser gemischten zinkorganischen Verbindung nicht auch eine Verbindung  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$  in der ätherischen Lösung vorliegt.

Um die Reaktionsweise dieser so erhaltenen ätherlöslichen zinkorganischen Verbindung zu studieren, wurde zunächst Benzophenon damit zur Reaktion gebracht. Hierbei wurde nach Verseifung des primär gebildeten Oxyesters die 2,2-Diphenyl-2-oxy-propionsäure erhalten, also dieselbe Verbindung, die auch durch die normale *Reformatski*-Reaktion aus Benzophenon und Bromessigester gebildet wird.

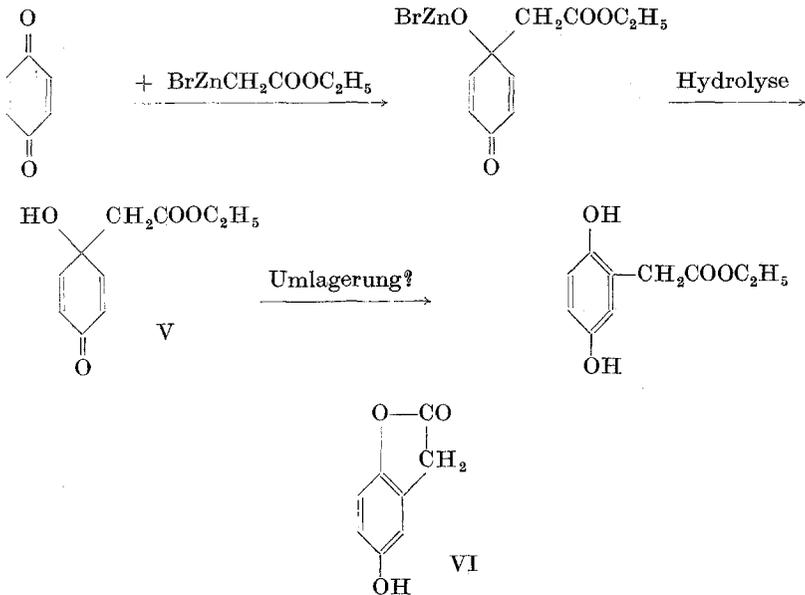
Nachdem auf diese Weise die *Möglichkeit der zweistufigen Durchführung der Reformatski-Reaktion* festgestellt worden war, wurden zwei Chinolacetate, und zwar des 4-Methyl-p-chinolacetat und das 2-Phenyl-o-chinolacetat mit der Zinkverbindung des Bromessigesters umgesetzt. Die im exper. Teil näher beschriebene Aufarbeitung ergab in beiden Fällen Produkte, welche auf eine Analogie der Anlagerung dieser zinkorganischen Verbindung an Chinolacetate mit der von magnesiumorganischen Verbindungen hinwies.

Aus dem 4-Methyl-p-chinolacetat (I) wurde 2-Oxy-5-methyl-phenyllessigsäure (II) bzw. ihr Laktone, das 5-Methyl-isocumaranon erhalten. Es war also anscheinend eine 1,2-Addition der zinkorganischen Verbindung an die Ketogruppe des Chinolacetats eingetreten unter Bildung eines instabilen Zwischenproduktes, welches sich unter Essigsäureabspaltung zu II umlagerte.

Das 2-Phenyl-o-chinolacetat (III) lieferte bei der Umsetzung mit der zinkorganischen Verbindung des Bromessigesters eine Säure mit der Molekularformel  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ , welcher auf Grund ihrer Bildung und wegen des Fehlens der Tendenz zur Ausbildung eines Laktone die Struktur einer 3-Oxy-4-phenyl-phenyllessigsäure (IV) zugeteilt werden muß. Es ist also

hier eine 1,4-Anlagerung der zinkorganischen Verbindung eingetreten unter Bildung eines durch Essigsäureabspaltung in IV übergehenden Zwischenproduktes.

Im Anschluß an diese Umsetzung von Chinolacetaten schien es von Interesse zu sein, einen Vertreter der *Chinone* der zweistufigen Variante der *Reformatski*-Reaktion zu unterziehen; wir wählten *p*-Benzochinon. Es war in diesem Fall — wie die Arbeiten verschiedener Autoren über die Einwirkung von magnesium- und lithiumorganischen Verbindungen auf Chinone zeigen<sup>7</sup> — mit einer ganzen Reihe von Kondensationsmöglich-



keiten zu rechnen, da hier nicht nur die Möglichkeit einer 1,2- oder 1,4-Addition, sondern auch die Möglichkeit einer Addition an eine oder beide Ketogruppen des Chinons gegeben ist. Die von uns durchgeführten Versuche lieferten unter den im exper. Teil näher beschriebenen Bedingungen ein kristallisiertes Produkt, dem wir auf Grund seiner Molekularformel  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ , seinem UV-Absorptionsspektrum ( $\lambda_{\text{max}} = 226 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4$ ) und seiner Hydrierbarkeit — über die an anderer Stelle noch ausführlicher berichtet werden wird — die Struktur eines *4*-Carbäthoxymethyl-*p*-chinols (V) zuteilten. Das Acetat des entsprechenden Methylsters ist vor kurzer Zeit von *H. Witkop* und *S. Goodwin*<sup>8</sup> durch Einwirkung von Blei-

<sup>7</sup> *E. Bamberger* und *L. Blangey*, *Ann. Chem.* **384**, 272 (1911). — *H. M. Crawford*, *M. Lumpkin* und *M. McDonald*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 4087 (1952). — *H. M. Crawford* und *M. McDonald*, *ibid.* **71**, 2681 (1949).

<sup>8</sup> *Exper.* **8**, 377 (1952).

tetraacetat auf p-Oxyphenylessigester in allerdings wesentlich schlechterer Ausbeute (2—5%) erhalten worden. (UV-Absorpt.:  $\lambda_{\max} = 228 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,92$ ).

Neben dem Chinol wurden bei unseren Versuchen noch wechselnde Mengen eines als Homogentisinsäurelaktone (VI) identifizierten Produktes erhalten.

Es war also, wahrscheinlich wegen der Schwerlöslichkeit der Zinkverbindung des primären Additionsproduktes in Äther, nur eine der beiden Ketogruppen in Reaktion getreten und dabei durch 1,2-Addition das Chinol gebildet worden. Ob das daneben aufgefundene Laktone VI auf eine 1,4-Addition der zinkorganischen Verbindung an das Chinon zurückzuführen ist oder auf eine sekundäre Umlagerung des primär gebildeten Chinols im Laufe der Aufarbeitung, kann nach den bisherigen Versuchsergebnissen noch nicht gesagt werden.

### Experimenteller Teil.

#### *Bildung der zinkorganischen Verbindung des Bromessigesters.*

10 g Bromessigsäureäthylester wurden in 100 ccm absol. Äther gelöst und 8,3 g Zinkspäne zugesetzt, welche vorher mit verd. HCl, Wasser, Alkohol und Äther gewaschen, sodann im Vak. getrocknet und durch Erhitzen mit einigen Jodkristallen im Vak. aktiviert worden waren.

Hiezu setzten wir einige Tropfen einer ätherischen Lösung von Methylmagnesiumjodid und erhitzen sodann unter kräftigem Rühren mit einem Vibromischer 90 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden. Das Fortschreiten der Reaktion gab sich an einer steigenden Trübung des Reaktionsgemisches und an einer nach etwa einer Stunde eintretenden Gelbfärbung zu erkennen. Anschließend ließen wir das überschüssige Zink und die gebildeten unlöslichen Reaktionsprodukte absetzen, dekantierten die darüberstehende fast klare ätherische Lösung ab und benutzten sie sofort zu den Umsetzungen mit den einzelnen Oxokomponenten.

*Reaktion mit Benzophenon.* Die nach der obigen Vorschrift erhaltene ätherische Lösung von  $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  aus 10 g Bromessigester und 8,3 g Zink in 100 ccm Äther wurde mit 10,3 g Benzophenon versetzt und nach 2stündigem Kochen unter Rückfluß mit einer wäßr. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Aus der ätherischen Lösung wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels ein gelbbraunes Öl erhalten, das bald zu einer kristallinen Masse erstarrte und neben unumgesetztem Benzophenon den Ester der 2,2-Diphenyl-2-oxy-propionsäure enthielt. Zu seiner Verseifung erhitzen wir das Gemisch 2 Stdn. mit 25%iger methanol. KOH. Die so erhaltene bräunliche Lösung wurde mit Wasser verdünnt, einige Male ausgeäthert und mit Salzsäure angesäuert. Hierbei fiel eine bräunliche kristalline Substanz aus, die aus Wasser-Äthanol umkristallisiert weiße Kristalle vom Schmp.  $223^\circ$  ergab, welche mit der 2,2-Diphenyl-2-oxy-propionsäure identisch waren, die nach der üblichen einstufigen Variante der *Reformatski*-Reaktion nach *H. Rupe*

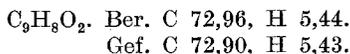
\* Alle Schmp. dieser Arbeit werden in einem *Kofler*-Mikroschmelzpunktsapparat bestimmt.

und *E. Buzolt*<sup>9</sup> dargestellt worden war. Die Ausbeute an dieser Säure betrug bei der von uns beschriebenen Variante der Reaktion 50% bezogen auf Benzophenon, während bei der einstufigen Durchführung eine Ausbeute von 60% erhalten wird.

*Reaktion mit 4-Methyl-p-chinolacetat (I).* Die ätherische Lösung der zinkorganischen Verbindung aus 10 g Bromessigester wurde 2 Stdn. lang mit 1 g I unter Rückfluß erhitzt. Die so erhaltene braungefärbte Lösung wurde durch Schütteln mit 10%iger Schwefelsäure hydrolysiert, dann mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung entsäuert und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb eine bräunliche Kristallmasse zurück, die im Kugelrohr bei 80 bis 100°/0,1 mm sublimiert wurde und dabei ein Gemisch der Säure II und ihres Laktons ergab.

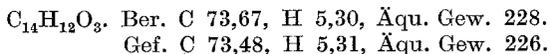
Zur Trennung dieser beiden Substanzen wurde die Kristallmasse mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung digeriert, die erhaltene wäbr. Lösung mit Salzsäure angesäuert, ausgeäthert und nach dem Verdampfen des Äthers der Rückstand aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Die so erhaltenen weißen Kristalle der Säure II zeigten einen Schmp. von 123 bis 124°. (Lit. Schmp.<sup>10</sup>: 123°); Ausbeute 14%, bez. auf I.

Der in  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung unlösliche Teil der ursprünglichen Kristallmasse wurde im Kugelrohr bei 90 bis 100°/1 mm langsam sublimiert. Das aus Petroläther umkristallisierte Sublimat lieferte das Laktone der Säure II, das 5-Methyl-isocoumaranon mit einem Schmp. von 71 bis 73° (Lit. Schmp.<sup>10</sup>: 73°). Ausbeute: 60%, bez. auf I.



Der Mischschmp. unseres Präparats mit einer von *F. Wessely* und *E. Schinzel*<sup>11</sup> auf anderem Weg dargestellten Probe des Laktons ergab keine Depression.

*Reaktion mit 2-Phenyl-o-chinolacetat (III).* Die ätherische Lösung der zinkorganischen Verbindung aus 10 g Bromessigester wurde 2 Stdn. mit 1 g III unter Rückfluß erhitzt, das Reaktionsgemisch dann mit 10%iger Schwefelsäure hydrolysiert und die ätherische Lösung mit 10%iger NaOH ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, ausgeäthert und die ätherische Lösung mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Die in dieser wäbr. Lösung enthaltene Säure IV wurde nach Ansäuern mit Salzsäure in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein rotbraunes Öl zurück, das im Kugelrohr bei 0,01 mm bei 200 bis 220° destillierte und 0,4 g weißer Kristalle ergab, die aus Methanol-Wasser umkristallisiert einen Schmp. von 131 bis 133° zeigten. (Ausbeute an IV: 40% bez. auf III).



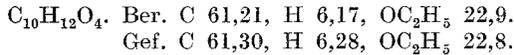
*Reaktion mit p-Benzochinon.* Zur Lösung der zinkorganischen Verbindung aus 10 g Bromessigester wurde unter Eiskühlung langsam eine ätherische Lösung von 3 g Benzochinon zutropfen gelassen. Es fiel hierbei sofort eine teils amorphe, teils kristalline gelbliche Masse aus, die abfiltriert und mit

<sup>9</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 4537 (1907).

<sup>10</sup> *O. Aubert, E. Augdahl und E. Berner*; Acta Chem. Scand. **6**, 443 (1952).

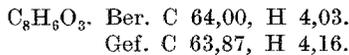
<sup>11</sup> Mh. Chem. **84**, (1953), im Erscheinen.

absol. Äther gewaschen wurde. Dieses hygroskopische, feste Produkt trugen wir dann portionweise in etwa 200 ccm heißes Wasser ein. Die wäßr. Lösung wurde dann vom abgeschiedenen Zinkhydroxyd abfiltriert und 3mal ausgeäthert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers hinterblieb 3,5 g eines braunen, zum Teil kristallisierenden Rückstandes, der aus Äther-Petroläther umkristallisiert 1,6 g (26% des Chinons) 4-Carbäthoxymethyl-p-chinol (V) ergab. Durch Hochvakuumsublimation bei 80 bis 90°/0,01 mm gereinigt schmolzen die weißen, nadelförmigen Kristalle bei 71°.



Die *Hydrierung* des Chinols mit  $\text{PtO}_2$  in Äthanol ergab die Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff auf 1 Mol Substanz, entsprechend der Anwesenheit von zwei C-C-Doppelbindungen und einer Ketogruppe.

Aus der durch das Umkristallisieren des ursprünglichen braunen Produktes erhaltenen Mutterlauge konnte durch Destillation im Kugelrohr bei 140 bis 160°/0,01 mm ein Produkt erhalten werden, welches nach Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser bei 191° schmolz und als Homogentisinsäurelaktone VI identifiziert wurde. Die Menge dieses Laktone wechselte bei den einzelnen Ansätzen zwischen wenigen mg bis zu 0,2 g.



Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium unseres Instituts durchgeführt.

Die für die Versuche benötigten Chinolacetate hat Herr *W. Silhan* dargestellt.

Dem Vorstand unseres Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* sind wir für sein förderndes Interesse und seine wertvollen Ratschläge zu Dank verpflichtet.