

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ der Technischen Universität Braunschweig, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung², Braunschweig und Institut für Pharmazie³ der Freien Universität Berlin, Germany

Bromierungsprodukte von Morphin

K. GÖRLITZER¹, I.-M. WELTROWSKI¹, V. WRAY² und R. SCHUMANN³

Herrn Prof. Dr. G. Zinner mit den besten Wünschen zum 75. Geburtstag gewidmet

Morphin (**1**) reagiert mit überschüssigem Brom in Eisessig zum 6-Acetoxy-1,2-dibrommorphin (**3**), während in Bromwasserstoffsäure mit Brom die isomeren 1,2,7 α ,8 β - und 1,2,7 β ,8 α -Tetrabrommorphine **4** und **5** gebildet werden. Der Ring C liegt nach NMR-Daten bei **4** in einer Sessel- und bei **5** in einer Wannen-Konformation vor.

Bromination products of morphine

Morphine (**1**) reacts with an excess of bromine to yield 6-acetoxy-1,2-dibromomorphine (**3**), while in hydrobromic acid with bromine the isomeric 1,2,7 α ,8 β - and 1,2,7 β ,8 α -tetrabromomorphines **4** and **5** are obtained. NMR data show that ring C exists as a chair conformation in **4** and has a boat conformation in **5**.

1. Einleitung

Zur titrimetrischen Bestimmung von Morphin empfiehlt das Handbuch der Arzneimittelanalytik [1] ein bromometrisches Verfahren, das auf Zyka [2] zurückgeht. Als Maßlösung wird Brom in Eisessig eingesetzt; Morphinhydrochlorid verbraucht 4 Äquivalente Brom⁴. Moussa [3] fand bei der Anwendung einer wässrigen 0,01 N-Bromid-Bromat-Lösung als Bromierungsmittel einen Verbrauch von 6 Äquivalenten Brom. Die Struktur der gebildeten Produkte ist unbekannt.

An Bromierungsprodukten von Morphin finden sich in der Literatur nur Angaben zu 1-Brommorphin [4, 5] und zur Darstellung von einem Tribrommorphinhydrobromid sowie den α - und β -Tetrabrommorphinhydrobromiden [6]⁵. β -Tetrabrommorphin entsteht auch bei der Umsetzung von Morphin mit Bromwasserstoffsäure und Wasserstoffperoxid [9]. Uns interessierte die Konstitution und Stereochemie der jeweiligen Bromierungsprodukte.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

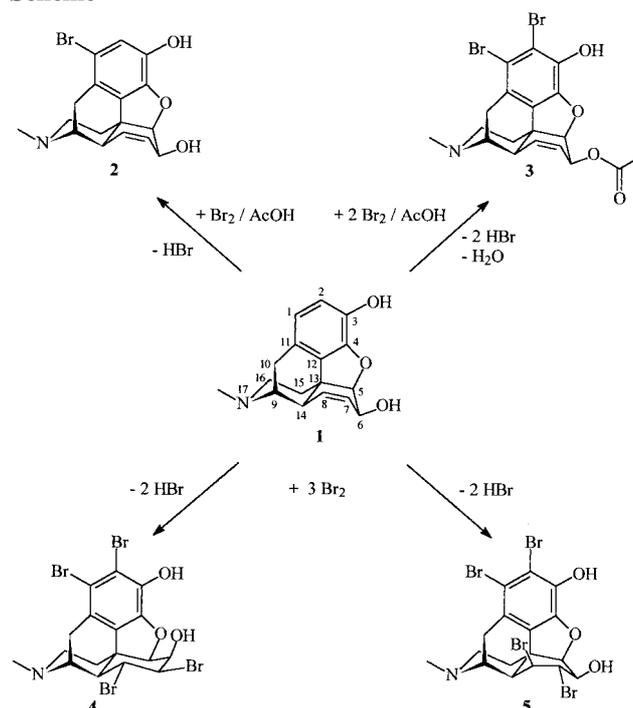
Morphinhydrochlorid (**1**-HCl) wurde zunächst mit 2 Äquivalenten Brom in Eisessig umgesetzt. Der nach Zugabe von Ammoniak-Lösung erhaltene Niederschlag erwies sich als 1-Brommorphin (**2**)⁶. Bei der Reaktion von **1**-HCl mit überschüssigem Brom (6 Äquivalente) wurde bei der Aufarbeitung des Ansatzes eine in Chloroform lösliche Substanz isoliert. Im Massenspektrum tritt der Molpeak-Cluster bei m/z : 483 (⁷⁹Br) mit dem für 2 Bromatome charakteristischen Isotopenmuster auf [10]. Im IR-Spektrum ist eine scharfe Carbonylvalenzschwingung bei 1728 cm^{-1} und eine nicht assoziierte OH-Bande bei 3630 cm^{-1} zu erkennen. Im ¹H-NMR-Spektrum in [D₆]DMSO treten im Aromatenbereich keine Resonanzsignale auf. Die olefinischen Protonen 7-H und 8-H sind dagegen erhalten geblieben. Neu ist ein Methyl-Signal, das einer Acetoxy-Gruppe zugeordnet werden kann. Da das 6-H ($\delta = 5,16$) um 1 ppm zu tieferem Feld verschoben auftritt, ist die 6-OH-Gruppe acetyliert worden. Die phenolische OH-Gruppe wird bei $\delta = 10,1$ als Singulett registriert. Bei dem Reaktionsprodukt handelt es sich demnach um das 6-Acetoxy-1,2-dibrommorphin (**3**).

Moussa [3] bestimmte den Morphingehalt mit einem Überschuß an 0,01 N-Kaliumbromid-Kaliumbromat-Lösung in salzsaurem Milieu und iodometrischer Rücktitration. Bei der Aufarbeitung der Titrationsansätze färbte sich die Lösung nach Zugabe von Ammoniak langsam rot bis violett. Weder bei basischen noch bei neutralem oder schwach saurem pH ließ sich ein Produkt durch Ausschütteln mit organischen Lösemitteln isolieren.

Causse [6] bromierte **1** in siedender Bromwasserstoffsäure. Aus dem gelben Niederschlag, der sich beim Abkühlen bildete, isolierte er durch fraktionierende Kristallisation zwei Substanzen, α -Tetrabrommorphinhydrobromid und Tribrommorphinhydrobromid. Aus der Mutterlauge erhielt er durch Zusatz von Wasserstoffperoxid das isomere β -Tetrabrommorphinhydrobromid.

Beim Nacharbeiten der Vorschrift wurden zwei farblose und eine gelbe Substanz isoliert. Das farblose Haupt-

Scheme



produkt ist mit der von Causse als α -Tetrabrommorphinhydrobromid bezeichneten Substanz identisch. Das farblose Nebenprodukt ist jedoch nicht das Hydrobromid eines Tribrommorphins, sondern eines isomeren Tetrabrommorphins, wie die FAB-MS und die NMR-Spektren beweisen. Aus den Hydrobromiden konnten die reinen Phenolbasen dargestellt werden.

Beide Substanzen weisen im MS einen Molpeak-Cluster bei m/z : 600 $[M+H]^+$ (^{79}Br) auf. Daraus folgt, daß neben einer zweifachen Substitution auch eine Bromaddition an die olefinische Doppelbindung eingetreten sein muß. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren fehlen demzufolge Resonanzsignale für aromatische Protonen. Drastische Hochfeldverschiebungen für 7-H und 8-H beweisen, daß C-7 und C-8 sp^3 -hybridisiert vorliegen. Durch 2D-Korrelationspektren (HMOC, HMBC) konnten die Resonanzen in den ^1H - und ^{13}C -Spektren zugeordnet werden. Die Bromaddition sollte trans-bisaxial erfolgen. Zur Ermittlung der Konfiguration an C-7 und C-8 und zur Konformationsbestimmung des C-Rings der beiden Isomere wurden Nuclear-Overhauser-Enhancement (NOE)-Experimente durchgeführt (Tabelle). Das Hauptprodukt zeigt bei Einstrahlung in 10_{ax}-H eine Verstärkung von 8-H, so daß 8-Br β -ständig sein muß. Eine große Verstärkung zwischen 7-H und 14-H, sowie eine schwache zwischen 8-H und 7-H zeigt, daß 7-H β -ständig und 7-Br α -ständig angeordnet sind. Die kleine Kopplungskonstante $J_{6,7} = 2,1 \text{ Hz}$ ist nur mit einer 6-OH-Gruppe in α -Position zu vereinbaren. Ein zusätzlicher Beweis für die Struktur **4** ist die Hochfeldverschiebung von 8-H durch den Ringstromeffekt des aromatischen A-Rings. Aufgrund dieser Untersuchungen liegt in **4** der Ring C in einer gestauchten Sesselkonformation mit bisequatorialen Brom-Substituenten an C-7 und C-8 vor.

Das Nebenprodukt gibt bei den NOE-Experimenten eine große Verstärkung der Resonanzen zwischen 8-H und 14-H. Dies spricht für ein β -ständiges 8-H und 8-Br in α -Stellung. Letzteres wird auch durch die Tieffeldverschiebung von 10_{ax}-H belegt. Ein NOE-Effekt zwischen 14-H und 6-H beweist die α -ständige 6-OH-Gruppe. Dies wird auch durch die große Kopplungskonstante $J_{6,7} = 11,7 \text{ Hz}$ belegt. 7-H erscheint durch den Ringstromeffekt stark hochfeldverschoben. Zwischen 6-H und 7-H tritt wegen des Torsionswinkels von 180° kein NOE-Effekt auf. Diese Ergebnisse stehen mit einer Wannenkonformation für Ring

Tabelle: Ergebnisse der NOE-Experimente von **4** und **5**

gesättigtes ^1H -Signal	verstärktes ^1H -Signal (s = strong, m = medium, w = weak)	
10_{ax}-H	8-H (s), 9-H (s), 10_{eq}-H (s)	9-H (s), 10_{eq}-H (s), 8-H (w)
7-H	6-H (s), 14-H (s), 8-H (w)	8-H (s)
14-H	7-H (s), 9-H (s), 15_{ax}-H (s), 8-H (m)	6-H (s), 8-H (s), 9-H (w), 15_{ax}-H (w)
6-H	7-H (s), 5-H (s), 6-OH (s)	14-H (s), 5-H (s), 8-H (m)

C in Einklang, bei der die Brom-Substituenten eine pseudoequatoriale Lage einnehmen. Die Substanz besitzt demzufolge die Struktur **5**.

Das mutmaßliche gelbe Nebenprodukt β -Tetrabrommorphinhydrobromid ist laut DC wesentlich lipophiler als **4** und **5** und erwies sich als unschmelzbar. Auch der Kohlenstoffwert der Verbrennungsanalyse [6] ist reproduzierbar. Die Struktur des Produktes ließ sich jedoch nicht ermitteln, da sich weder ein $^1\text{H-NMR}$ - noch ein auswertbares Massenspektrum (DCI, FAB) anfertigen ließ. Vermutlich besitzt die Substanz Radikal-Charakter.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop, nicht korrigiert. IR-Spektren: PU 9800 FT-IR Spektrometer, Philips¹; Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297³. $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren einschließlich der NOE-Differenz- und DEPT-Messungen: Bruker DPX 300²; Bruker WM 250³; die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben; die Zuordnung der Signale wurde durch 2D-Experimente (^1H , $^1\text{H-COSY}$, HMOC, HMBC) bewiesen. MS: Finnigan-MAT 8430 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig), Fast Atom Bombardment (FAB), Matrix Nitrobenzylalkohol (NBA); Finnigan MAT 711³, Elektronenstoß-Ionisation (EI): Ionisierungsenergie 80 eV. HPTLC¹: Nano-Platten[®] SIL-20 UV₂₅₄-Fertigplatten $50 \times 50 \text{ mm}$, Macherey-Nagel; Fließmittel (FM) = FM 1 = $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NET}_3$ (85 : 5 : 10), FM 2 = MeOH. DC³: Fertigplatten, $5 \times 10 \text{ cm}$, Kieselgel 60 F₂₅₄, Firma Merck; Fließmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (80 : 20). Flash Chromatography (FC): Kieselgel 60 (Merck), FM 1 und FM 2. HPLC¹: LiChroGraph L-6200 Gradientenpumpe, LiChroGraph L-4500 Photodiodearray Detektor, LiChroGraph DAD-Manager Software; Säule: Chrompher 60 RP-select B ($5 \mu\text{m}$); Eluent: MeCN/Triethylammoniumacetatpuffer pH 6 (80 : 20) (Triethylammoniumacetatpuffer pH 6: 13,8 ml NET_3 in 900 ml H_2O , HOAc bis pH 6, H_2O ad 1000,0 ml); Fluß 1,000 ml/min, isokratisch; Injektionsvolumen: 20 μl ; Detektion (UV): 250 nm; Nettoerhaltungszeit (t_{R}) (LiChroGraph und LiChrospher sind Warenzeichen der Firma Merck). Polarimeter: Perkin Elmer 241¹; Perkin Elmer 141³. Elementaranalysen: C-H-N-O-Elemental Analyzer 1106 Carlo Erba¹; Perkin Elmer Elementaranalysator 240 B³. Die Ergebnisse lagen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen.

3.2. 1-Brom-4,5 α -epoxy-17-methyl-morphin-7-en-3,6 α -diol (**2**)

0,19 g **1** · HCl · 3 H_2O (0,5 mmol) werden in 20 ml HOAc gelöst und mit 1,00 ml 1 N-Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in H_2O aufgenommen und mit 6 N- NH_3 -Lösung versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit H_2O gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp.: 259 °C (EtOH)⁷. Ausbeute: 0,10 g (53%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3350, 3200 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1628, 1590 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,66 (d, $J_{15\text{eq},15\text{ax}} = 12,1 \text{ Hz}$, 15_{eq}-H), 1,98–2,20 (m, 15_{ax}-H , 10_{ax}-H , 16_{ax}-H), 2,31 (s, 17- CH_3), 2,45 (d, $J_{14,8} = 3,9 \text{ Hz}$, 14-H), 2,53 (d, $J_{16\text{eq},16\text{ax}} = 11,6 \text{ Hz}$, 16_{eq}-H), 2,70 (d, $J_{10\text{eq},10\text{ax}} = 18,7 \text{ Hz}$, 10_{eq}-H), 3,36 (mc, 9-H), 4,12 (mc, 6-H), 4,70 (d, $J_{5,6} = 5,2 \text{ Hz}$, 5-H), 4,99 (d, $J_{6,\text{OH}} = 6,0 \text{ Hz}$, 6-OH), 5,28 (ddd, $J_{8,7} = 9,8 \text{ Hz}$, $J_{8,14} = 3,3 \text{ Hz}$, $J_{8,6} = 2,7 \text{ Hz}$, 8-H), 5,57 (d, $J_{7,8} = 9,8 \text{ Hz}$, 7-H), 6,70 (s, 2-H), 9,32 (s, 3-OH). MS (EI): m/z (%) = 363 (32) $[M]^+$ (^{79}Br). DC: $R_f = 0,38$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$ (364,2)

3.3. 1,2-Dibrom-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methyl-morphin-7-en-6 α -yl-acetat (**3**)

0,19 g **1** · HCl · 3 H_2O (0,5 mmol) werden in 20 ml HOAc gelöst und mit 3,00 ml 1 N-Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in H_2O aufgenommen, die Lösung mit 6 N- NH_3 -Lösung auf pH 7 eingestellt und mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Farblose Kristalle, Schmp.: 274 °C (MeOH). Ausbeute: 0,03 g (13%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3630 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1728 (C=O), 1620, 1590 (C=C). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,85 (d, $J_{15\text{eq},15\text{ax}} = 12,1 \text{ Hz}$, 15_{eq}-H), 2,09 (ddd, $J_{15\text{ax},15\text{eq}} = 12,1 \text{ Hz}$, $J_{15\text{ax},16\text{ax}} = 12,1 \text{ Hz}$, $J_{15\text{ax},16\text{eq}} = 3,5 \text{ Hz}$, 15_{ax}-H), 2,16 (s, $-\text{OCOCH}_3$), 2,29 (dd, $J_{10\text{ax},10\text{eq}} = 19,2 \text{ Hz}$, $J_{10\text{ax},9} = 5,9 \text{ Hz}$, 10_{ax}-H), 2,33 (ddd, $J_{16\text{ax},16\text{eq}} = 12,3 \text{ Hz}$, $J_{16\text{ax},15\text{ax}} = 12,1 \text{ Hz}$, $J_{16\text{ax},15\text{eq}} = 3,3 \text{ Hz}$, 16_{ax}-H), 2,48 (s, 17- CH_3), 2,71 (dd, $J_{16\text{eq},16\text{ax}} = 12,3 \text{ Hz}$, $J_{16\text{eq},15\text{ax}} = 3,5 \text{ Hz}$, 16_{eq}-H), 2,83 (mc, 14-H), 2,94 (d, $J_{10\text{eq},10\text{ax}} = 19,2 \text{ Hz}$, 10_{eq}-H), 3,54 (m, 9-H), 5,16 (m, 5-H, 6-H), 5,43 (d, $J_{8,7} = 9,9 \text{ Hz}$, 8-H), 5,65 (d, $J_{7,8} = 9,9 \text{ Hz}$, 7-H). MS: (EI): m/z (%) = 483 (10,1) $[M]^+$ (^{79}Br). DC: $R_f = 0,65$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -154^\circ$ (c = 0,05; EtOH). $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_4 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (517,2)

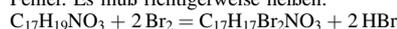
3.4. 1,2,7 α ,8 β -Tetrabrom-4,5 α -epoxy-17-methyl-morphinan-3,6 α -diol (4)

1,0 g (3,5 mmol) **1** werden in 20 ml HBr der Dichte 1,5 suspendiert und auf dem Wasserbad bis zur Lösung erhitzt. Tropfenweise wird eine Lösung aus 8 g HBr und 2 g Br₂ zugefügt. Nach dem Filtrieren und Abkühlen kristallisiert ein voluminöser Niederschlag aus. Nach Absaugen und Trocknen über KOH wird aus MeOH umkristallisiert. Aus dem erhaltenen Hydrobromid wird mittels FC (FM 1) die freie Base erhalten. Farblose Kristalle, Schmp.: 190 °C (Zers.) (MeOH). Ausbeute: 0,51 g (24%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422 cm⁻¹ (OH), 1606 (C=C). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,41 (d, J_{15eq,15ax} = 10,9 Hz, 15_{eq}-H), 1,85–1,97 (m, 15_{ax}-H, 16_{ax}-H), 2,17 (dd, J_{10ax,10eq} = 18,6 Hz, J_{10ax,9} = 5,3 Hz, 10_{ax}-H), 2,30 (s, 17-CH₃), 2,41 (dd, J_{16eq,16ax} = 11,4 Hz, J_{16eq,15ax} = 2,7 Hz, 16_{eq}-H), 2,57 (dd, J_{14,9} = 2,3 Hz, J_{14,8} = 11,6 Hz, 14-H), 2,81 (d, J_{10eq,10ax} = 18,5 Hz, 10_{eq}-H), 3,49 (m, 9-H), 3,97 (dd, J_{8,7} = 11,2 Hz, J_{8,14} = 11,6 Hz, 8-H), 4,26 (m, 6-H), 4,68 (dd, J_{7,8} = 11,2 Hz, J_{7,6} = 2,1 Hz, 7-H), 4,78 (d, J_{5,6} = 5,6 Hz, 5-H), 5,58 (d, J_{6-OH,6} = 4,3 Hz, 6-OH). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 22,1 (C-10), 35,2 (C-15), 42,4 (17-CH₃), 43,3 (C-13), 46,0 (C-16), 49,3 (C-14), 53,4 (C-8), 59,0 (C-9), 59,6 (C-7), 71,6 (C-6), 88,0 (C-5), 113,6, 113,7, 124,4 (C-1, C-2, C-11), 129,2 (C-12), 137,8 (C-3), 146,0 (C-4). (+)-FAB-MS: m/z (%) = 600 (20) [M+H]⁺ (⁷⁹Br). (–)-FAB-MS: m/z (%) = 598 (10) [M–H][–] (⁷⁹Br). HPTLC: R_f = 0,42 (FM 1), 0,82 (FM 2). HPLC: t_R = 1,00 min. [α]_D²⁰: –56,1° (c = 0,49; MeOH). C₁₇H₁₇Br₄NO₃ · CH₃OH (635,0)

3.5. 1,2,7 β ,8 α -Tetrabrom-4,5 α -epoxy-17-methyl-morphinan-3,6 α -diol (5)

Die methanolische Mutterlauge von **4** wird eingengt und **5** mittels zweifacher FC (FM 1, FM 2) als zweite Fraktion isoliert. Farblose Kristalle, Schmp.: >300 °C (Zers.) (MeOH). Ausbeute: 0,15 g (7%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 cm⁻¹ (OH), 1623 (C=C). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,56 (d, J_{15eq,15ax} = 11,9 Hz, 15_{eq}-H), 1,82–2,07 (m, 15_{ax}-H, 16_{ax}-H), 2,29 (s, 17-CH₃), 2,39 (dd, J_{16eq,16ax} = 11,6 Hz, J_{16eq,15ax} = 3,6 Hz, 16_{eq}-H), 2,61 (d, J_{10eq,10ax} = 18,8 Hz, 10_{eq}-H), 2,90 (dd, J_{10ax,10eq} = 18,8 Hz, J_{10ax,9} = 7,1 Hz, 10_{ax}-H), 3,04 (dd, J_{14,9} = 2,3 Hz, J_{14,8} = 9,5 Hz, 14-H), 3,36 (dd, J_{9,14} = 2,3 Hz, J_{9,10ax} = 7,0 Hz, 9-H), 3,65 (dd, J_{7,8} = 9,3 Hz, J_{7,6} = 11,7 Hz, 7-H), 3,95 (dd, J_{6,7} = 11,7 Hz, J_{6,5} = 4,5 Hz, 6-H), 4,77 (d, J_{5,6} = 4,5 Hz, 5-H), 4,85 (dd, J_{8,7} = 9,3 Hz, J_{8,14} = 9,5 Hz, 8-H). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 26,1 (C-10), 37,7 (C-15), 42,2 (C-14), 42,4 (17-CH₃), 43,2 (C-13), 45,1 (C-16), 56,0 (C-8), 60,9 (C-9), 61,7 (C-7), 69,1 (C-6), 91,1 (C-5), 114,5, 114,9, 127,8 (C-1, C-2, C-11), 129,5 (C-12), 137,3 (C-3), 145,5 (C-4). (+)-FAB-MS: m/z (%) = 600 (32) [M+H]⁺ (⁷⁹Br). (–)-FAB-MS: m/z (%) = 598 (14) [M–H][–] (⁷⁹Br). HPTLC: R_f = 0,34 (FM 1), 0,68 (FM 2). HPLC: t_R = 1,10 min. [α]_D²⁰: –93,1° (c = 0,35; MeOH). C₁₇H₁₇Br₄NO₃ · 1,5 H₂O (629,9)

⁴ Die Angaben von Zyka [2] zu Morphinhydrochlorid enthalten mehrere Fehler. Es muß richtigerweise heißen:



1 ml 0,1 N–Br₂ entspricht 0,0093975 g C₁₇H₁₉NO₃ · HCl · 3 H₂O

⁵ Die drei Substanzen werden im Beilstein-Werk [7] unter „Umwandlungsprodukte von unbekannter Konstitution aus Morphin“ aufgeführt. Die von Causse [6] angegebenen Summenformeln stehen für Tribrom- und Tetrabrom-Substitutionsprodukte. Aufgrund der erst 1925 ermittelten Strukturformel für Morphin [8] ist aber auch mit einer Addition an die olefinische Doppelbindung zu rechnen.

⁶ Zum Mechanismus der Halogenierung von Morphin in 1-Stellung siehe [11]

⁷ In [4, 5] wird kein Schmp. angegeben

Literatur

- Ebel, S.: Handbuch der Arzneimittelanalytik, S. 35, Verlag Chemie, Weinheim–New York 1977
- Zyka, J.: Pharmazie **9**, 812 (1954)
- Moussa, A.-F. A.; Safwat, H. M.: Pharmazie **34**, 166, (1979)
- Vongerichten, E.: Justus Liebigs Ann. Chem. **297**, 204 (1897)
- Small, L.; Turnbull, S. G.: J. Am. Chem. Soc. **59**, 1541 (1937)
- Causse, H.: Bull. Soc. Chim. Fr. **3**, 707 (1898)
- Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 2. Ergänzungswerk, Band XXVII, S. 135, 4. Auflage, Springer-Verlag, Berlin–Göttingen–Heidelberg 1955
- Gulland, J. M.; Robinson, R.: Nature **115**, 625 (1925)
- Morel, A.; Leulier, A.; Denoyel, P.: Bull. Soc. Chim. Fr. **45**, 435 (1929)
- Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W.: Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, M 100, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York 1976
- Singh, B. B.; Chauhan, R. S.; Madyastha, K. M.; Bhatnagar, S. P.; Kirk, K. L.; Weiss, U.: Heterocycles **19**, 837 (1982)

Eingegangen am 21. Dezember 1998
Angenommen am 5. Februar 1999

Prof. Dr. K. Görlitzer
Institut für Pharm. Chemie
Beethovenstr. 55
D-38106 Braunschweig
k.goerlitzer@tu-bs.de