

Institut für Pharmazie der Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Germany

Selektive Oxidation von 5-Methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1-*H*-benzimidazol zu *RS*-5-Methoxy-2-[[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1-*H*-benzimidazol (Omeprazol)

H. OELSCHLÄGER, A. SEELING, B. SEELING, K. WESTESEN und H. BUNJES

Herrn Prof. Dr. med. habil. W. Klinger, Jena, zum 65. Geburtstag gewidmet

5-Methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1-*H*-benzimidazol kann in 60%igem Ethanol rasch mit Kaliumhydrogenperoxomonosulfat bei -5°C nahezu quantitativ zu *RS*-5-Methoxy-2-[[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1-*H*-benzimidazol oxidiert werden. Der Vorteil dieses neuen Oxidationsverfahrens liegt außer in der exzellenten Ausbeute in seiner extremen Umweltfreundlichkeit.

Selective oxidation of 5-methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1-*H*-benzimidazole to omeprazol

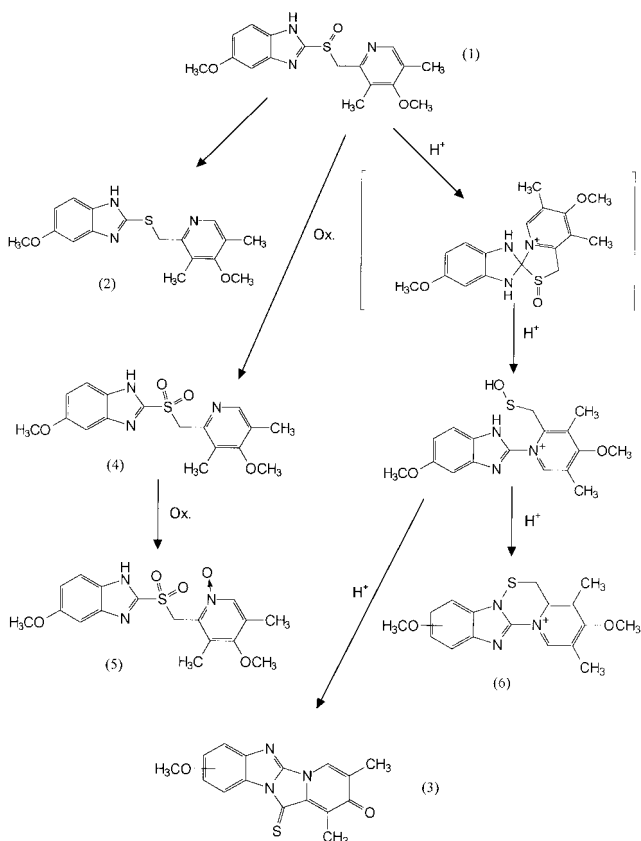
5-Methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1-*H*-benzimidazole was oxidized in diluted ethanol at -5°C to *RS*-5-methoxy-2-[[[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1-*H*-benzimidazole with an excellent yield. The main advantage of this new oxidation procedure is the small damage to the environment due to the used materials.

1. Einleitung

Die Synthese von Omeprazol (**1**), dem ersten H^+/K^+ -ATP-ase Blocker, erfolgt nach dem Herstellerpatent in der Weise, daß zunächst in einer mehrstufigen Reaktion die Pyridinkomponente aufgebaut wird, die dann mit dem Benzimidazolderivat verknüpft wird [1]. Ein synthetisches Problem eigener Art stellt die Oxidation des entstandenen Thioethers zum Sulfoxid dar, weil dieses besonders säureempfindlich ist und sich vornehmlich zum Sulfenamidgemisch **6**, dem Thioether **2** und einem violett gefärbten Tetracyclus **3** zersetzt (vgl. Schema). Mit einem Überschuß des Oxidans entsteht leicht das entsprechende Sulfon **4** und dessen N-Oxid **5**, deren Abtrennung die Reinigung des rohen **1** erschwert. Daher ist die Oxidation von zahlreichen Autoren ausführlich studiert worden. Als Oxidationsmittel dienen anorganische und organische Peroxoverbindungen, so z. B. Vanadiumpentoxid/Wasserstoffperoxid, *m*-Chlorperbenzoesäure, Peressigsäure, Iodosbenzol, Natriumperiodat oder Monoperoxophthalsäure, die z. T. toxisch nicht unbedenklich und außerdem umweltbelastend sind (Ergebnisse zwischen 15 bis 98% d. Th.). Das Oxidationsmittel bedingt, ob in protischen oder in aprotischen Lösungsmitteln oxidiert wird. In der Regel werden die Oxidationen bei tieferen Temperaturen (-30 bis -40°C) durchgeführt. Die Ausbeuten bei Einsatz der nach Literaturangaben bevorzugten *m*-Chlorperbenzoesäure schwanken zwischen 40–77%. Über die Reinheit des anfallenden Produktes fehlen nahezu ausnahmslos Angaben, weil es sich um Patentliteratur handelt.

Das als Racemat in das DAB 1996 aufgenommene Omeprazol wird dc und mit Hilfe der HPLC auf Reinheit geprüft, während die Gehaltsbestimmung alkalimetrisch mit potentiometrischer Endpunktbestimmung vorgenommen wird. Eine u. a. von Oelschläger und Knoth [2] entwickelte DPP-Bestimmung ist auch für die Bestimmung der Protonenpumpenhemmer in ihren Formulierungen geeignet [3]. Sie basiert auf einer vierelektronigen Reduktion von **1**, bei der zunächst das Sulfoxid zum Thioether reduziert und dieser anschließend unter Verbrauch von zwei weite-

Schema



Nebenprodukte bei der Synthese von Omeprazol

ren Elektronen und zwei Protonen in das Benzimidazol- und das Pyridinderivat gespalten wird.

Von den drei eingeführten Protonenpumpenhemmern ist bisher nur für **1** über die präparative Trennung in die Enantiomeren berichtet worden [4]. Das *R*(+)-Enantiomer zeigt in Chloroform eine spezifische Drehung von $\alpha_D^{20} + 181,5^{\circ}$ (0,5 g/100 ml). Von den beiden **1**-Enantiome-

ren soll Perprazol [vermutlich $R(+)$] günstigere pharmakologische Eigenschaften haben. Es wird schneller resorbiert als das Racemat und zeigt eine raschere Wirkung bei der Reflux-Krankheit und bei der Beeinflussung der Ulcera-Symptomatik [5].

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Im Hinblick auf die bisher unbefriedigende Oxidation von **2** zu **1** unter den Gegebenheiten der technischen Synthese haben wir versucht, den Thioether möglichst selektiv zum rac-Sulfoxid **1** zu oxidieren. Unsere früheren positiven Erfahrungen [6] mit dem preisgünstigen anorganischen Oxidationsmittel Kaliumhydrogenperoxomonosulfat [KHSO_5 (**7**), Oxone[®]] legten es nahe, **7** als Oxidans für die Darstellung von **1** zu testen. Es zeigt einen pK_a -Wert von 9,88. Dieser ähnelt dem pK_a -Wert von H_2O_2 mit 11,62. Über das Redoxpotential existieren unterschiedliche Angaben. Spiro errechnete aus thermodynamischen Daten das Normalpotential mit 1,81 V [7].

Das durch anodische Oxidation von Kaliumhydrogensulfat gewonnene Handelspräparat (Oxone[®]) in Form des beständigen Tripelsalzes besteht aus $2 \text{KHSO}_5 \times \text{KHSO}_4 \times \text{K}_2\text{SO}_4$. Der Gehalt an Kaliumhydrogenperoxomonosulfat beträgt maximal 47%. Sein Wirkwert wird iodometrisch bestimmt. Bei den Versuchen wurde **2** in Ethanol gelöst und mit einem 0,5 M-Acetatpuffer versetzt. Die mit Acetatpuffer hergestellte **7**-Lösung wurde unter Rühren bei -5°C und dem konstant gehaltenen pH-Wert 5,0 zugetropft. Zur Aufarbeitung wurde der **7**-Überschuß mit Ammoniumascorbat-Lösung beseitigt und anschließend mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Da die in geringen Mengen entstandenen Nebenprodukte, u. a. das Sulfon **4** und das intensiv violett gefärbte **3**, durch Umkristallisieren, auch unter Zusatz von Adsorbentien, nicht quantitativ abgetrennt werden konnten, wurde eine spezifische Flash-Chromatographie mit einer kurzen Kieselgel 60-Säule unter einem Druck von 1,5 bar N_2 entwickelt. Die Flüssigchromatographie ergab für **1** eine Reinheit von $>99,5\%$. Der Schmelzpunkt lag bei mehr als 30 Ansätzen bei $144\text{--}146^\circ\text{C}$ (Kapillarschmelzpunkt EuAB 1997), während sich in der Literatur die Angabe 157°C findet. Das EuAB nennt keinen Schmelzpunkt.

Die Entwicklung der vorstehenden optimalen Oxidationsbedingungen ist das Ergebnis einer systematischen, mehrfach wiederholten Studie folgender Faktoren, die das Ergebnis entscheidend beeinflussen: pH-Wert, Temperatur, Lösungsmittel, Stöchiometrie der Oxidation und Aufarbeitung.

Die Versuche wurden zunächst jeweils mit 100 mg **2**, später mit Mengen von 10 bis 40 g **2** durchgeführt. Ausgangspunkt unserer Untersuchungen waren die Erfahrungen, die Oelschläger und Schnabel [6] bei der Oxidation von Phenothiazinderivaten gesammelt hatten. Dieses analytische Vorgehen erwies sich als auf die präparative Problemstellung nicht übertragbar. Ein saurer pH-Bereich verbot sich wegen der Instabilität des Produktes **1**, das sich sehr leicht zu verschiedenen Substanzen (vgl. Schema) zersetzt. Die Oxidationen bei Raumtemperatur ergaben bei HPLC-Untersuchungen, daß neben dem angestrebten **1** auch zahlreiche Nebenprodukte entstanden waren, u. a. das Sulfon **4** und das Sulfon-N-oxid **5**. Im Hinblick auf die Säurelabilität von **1** wurde systematisch der pH-Bereich von 3 bis 6 untersucht, in dem **1** eine gewisse Stabilität besitzt. Erschwerend wirkte sich aus, daß der Thioether bei pH 6,7 aus dem Oxidationsansatz ausfällt, somit verblieb nur der enge Bereich von pH 4,7 bis 6, in dem

die Oxidation, bevorzugt in Acetatpuffer (0,25 M, pH 5,0), durchgeführt werden konnte. Eine Untersuchung der Temperaturspanne zwischen RT und -10°C erbrachte folgende Erkenntnisse: Mit sinkender Temperatur nimmt die Menge der Nebenprodukte beträchtlich ab, allerdings beginnt bereits unterhalb -5°C die Ausfällung von anorganischen Salzen, vornehmlich von **7**. Dem stehen die Beobachtungen gegenüber, daß mit Vanadiumpentoxid/Wasserstoffperoxid [8] und 3-Iodosotoluol [9] bei RT maximale Ausbeuten erzielt werden. Weil der Thioether **2** in rein wäßrigen Puffern schwer löslich ist, wurde diesem Ethanol bis zu einer Endkonzentration von 60% zugefügt. Während Oelschläger und Schnabel [6] bei ihren analytischen Studien nur einen geringen Überschuß von **7**, etwa in der Größenordnung von 10% benötigten – der Wirkwert des **7** war vorher iodometrisch ermittelt worden – stellte sich jetzt rasch heraus, daß bei einem Überschuß von 10 bis 30% **7** die Oxidation bei pH 5 langsam und nicht vollständig verlief. Als Reduktionsprodukt wird nur Kaliumsulfat gebildet. Außerdem bestand die Gefahr der Zersetzung (vgl. Abb. 1), die offenkundig recht langsam verläuft. Erhöht man dagegen den **7**-Überschuß auf etwa 30%, so springt die Oxidation sehr rasch an (vgl. Abb. 2). Die aus HPLC-Daten gewonnene Oxidationskurve wurde auch durch kontinuierliche Messung des Oxidationspotentials der Reaktionslösung bestätigt. Allerdings weist die HPLC-Analyse aus, daß auch **4** und **5** entstehen. Die Gesamtsumme der Verunreinigungen betrug etwa 2%.

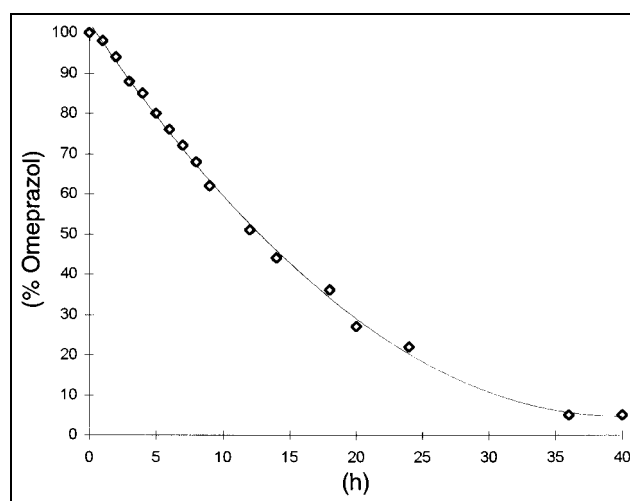


Abb. 1: Zersetzung von **1** in 60% Ethanol bei pH 5,0 (0°C)

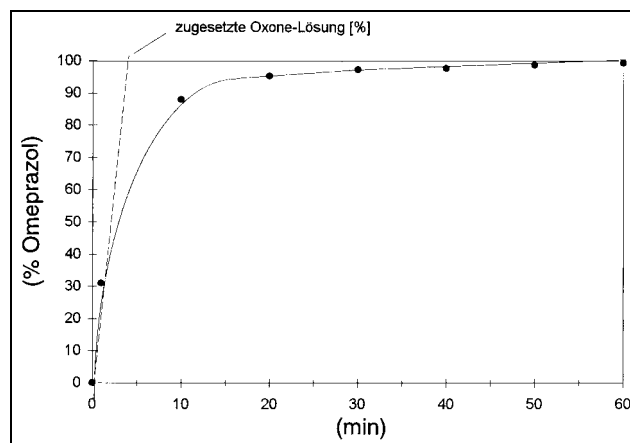


Abb. 2: Zeitabhängigkeit der Oxidation mit **7** (Zugabe des Oxidationsmittels innerhalb 5 min)

Die aus Abb. 2 ersichtliche Reaktionsdauer von 30 min galt nicht nur für Ansätze in Mengen um 1 g, sondern bestätigte sich auch bei Ansätzen bis zu 40 g. Die 1-Ausbeute lag bei 98% d. Th. (HPLC). Sie wird durch die mehrstufige Aufarbeitung vermindert. Zunächst wurde der Ansatz mit 10%iger Natronlauge auf pH 8,0 eingestellt und dann der 7-Überschuß mit eisgekühlter 1%iger Ammoniumascorbat-Lösung beseitigt. Nach Ausschütteln mit Dichlormethan, Gegenschütteln mit Wasser zur Ethanol-Beseitigung und Trocknen der Dichlormethan-Phase mit Natriumsulfat wurde letztere auf ein Sechstel des ursprünglichen Volumens eingeeengt und dann mit Diethylether versetzt, worauf 1 in Form grau-violetter Kristalle ausfiel. Die Verfärbung des Produktes trat auch auf, wenn die Reinheit besser als 99% war. Farbgebende Komponente sind vor allem die 3-Regiomere (Schema), die zwar nur in minimalen Mengen entstehen, aber aufgrund ihrer Pyridonstruktur intensiv violett gefärbt sind und sich in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln, besonders in Kohlenwasserstoffen leicht lösen. Sie können nicht durch Umkristallisieren abgetrennt werden, sondern haften an dem auskristallisierenden 1 sehr fest und verleihen ihm die spezifische Färbung. Auch durch Zusatz von Adsorbentien (z. B. Kohle, Kieselgel, Aluminiumoxid) während des Umkristallisierens können sie nicht entfernt werden.

Die Entfärbung gelang mit der bereits erwähnten Flash-Chromatographie [Fließmittel Cyclohexan/Aceton (1 + 1 v/v)]. Das Eluat wurde dann am Rotationsverdampfer bei max. 60 °C weitgehend eingeeengt, wobei gegen Ende trotz der hohen Temperatur von 60 °C 1 bereits in farblosen Kristallen ausfällt. Die Entfernung des Lösungsmittels wird zweckmäßigerweise dann beendet, wenn eine gaschromatographische Analyse noch einen Acetonanteil von ca. 10% zeigt. Man läßt auf Zimmertemperatur abkühlen, stellt zur Vervollständigung der Fällung in ein Eisbad ein und filtriert 1 ab. 1 verfärbte sich in 12 Monaten trotz Lichtschutz nach dunkelbraun. Die HPLC weist aber einen Gehalt von >99% aus. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank (2–8 °C) veränderten sich die farblosen Kristalle nicht.

Ein Phänomen eigener Art stellte die bei unseren Oxidationen (>30) beobachtete Abweichung vom Literaturschmelzpunkt dar. Bei Einsatz von 7 wurde stets ein Schmelzpunkt von 144–145 °C beobachtet, während in zahlreichen Patenten ein Wert von 155 °C genannt wird. Das EuAB 1997 vermeidet die Angabe eines Schmelzpunktes. HPLC, GC-Untersuchungen (head-space) sowie Karl-Fischer-Titrationen ergaben keinen Hinweis auf Verunreinigungen durch adsorbierte Lösungsmittelreste oder Wasser. Daher wurde zunächst eine stereoselektive Oxidation durch 7 vermutet. Eine HPLC mittels einer BSA 7-Säule ergab aber ein Enantiomerenverhältnis von 50:50, d. h. es lag ein einheitliches Racemat vor. Das gleiche Enantiomerenverhältnis stellten wir auch bei der Handelsware mit dem Schmelzpunkt 155 °C fest. Ob in dem Omeprazol mit dem Schmelzpunkt 144–145 °C eine polymorphe Modifikation vorliegt, wird z. Zt. von uns untersucht. IR-Spektren ergaben allerdings dafür keinen Hinweis.

3. Experimenteller Teil

3.1. Chemikalien

5-Methoxy-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)-methylthio]-1-H-benzimidazol (2) wurde in einer modifizierten Synthese in Anlehnung an [1] dargestellt. Die Reduktion des 4-Methoxy-2-nitroanilins erfolgt allerdings vorteilhafter mit SnCl₂ [10]. Die Ausbeute an 4-Methoxy-2-phenylendiamin lag bei ca. 90% d. Th., fast weißes Pulver, Schmp. 47–50 °C [aus

Petrolether] (50–52 °C [Benzol] [11]). Die Daten des 2 entsprachen den Angaben der Literatur.

Die zur Charakterisierung von 1 und 2 verwendeten Chemikalien und Reagenzien besaßen, wenn nichts anderes angegeben ist, den Reinheitsgrad p. a. Pufferlösungen wurden, ebenso wie die Referenz- und Analysenlösungen, an jedem Versuchstag frisch bereitete. Das HPLC-Fließmittel wurde aus Acetonitril zur Chromatographie und Phosphatpuffer (s. 3.3.3.) hergestellt, dessen Wasser zuvor durch eine Filteranlage (Seralpur[®] Pro 90 CN) gereinigt worden war. Die pH-Wert-Einstellung erfolgte mit einem Digital-pH-Meter pH 525 der Firma WTW (Weilheim). Für die Eichung wurden DIN-Standardpuffer verwendet. Anschließend wurde das Fließmittel durch eine 0,2 µm-Membranfilter (Sartorius) filtriert und mit He 5,0 entgast. Die Schmp. wurden mit einem Büchi 530 Schmelzpunktbestimmungsgerät (Büchi/Flawil CH) ermittelt.

3.2. Oxidation von 2 zu 1 mittels 7

20,0 g (0,06 mol) 2 werden in 940 ml EtOH gelöst und mit 660 ml Acetatpuffer (0,5 M, pH 5,0) versetzt. Der pH-Wert der auf –5 °C abgekühlten Lösung wird mit der Glaselektrode kontrolliert und ggf. mit Eisessig auf pH 5,0 korrigiert. pH-Wert und Temperatur müssen über den gesamten Reaktionszeitraum konstant gehalten werden. Die Oxone[®]-Lösung (26,2 g in 100 ml Acetatpuffer pH 5,0) wird innerhalb von 55 min zugetropft. Nach weiteren 5 min wird der Ansatz mit NaOH (10% m/v) auf pH 8,0 eingestellt und solange mit Ammoniumascorbat-Lösung (1% m/v) versetzt, bis der Peroxidtest negativ ausfällt (Merckoquant[®]). Danach wird der Ansatz dreimal mit je 400 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und zweimal mit je 300 ml H₂O gegengeschüttelt. Anschließend wird die organische Phase mit frisch geglühtem Na₂SO₄ getrocknet. Die am Rotationsverdampfer (H₂O-Bad max. 60 °C) auf 200 ml eingeeengte organische Phase wird mit 400 ml peroxidfreiem Diethylether versetzt und im Eisbad bzw. im Gefrierschrank (–18 °C) abgekühlt. Der innerhalb von 30 min gebildete Niederschlag wird abfiltriert (G4-Fritte) und über Nacht im Exsikkator i. Vak. (<50 hPa) über P₂O₅ getrocknet. Es sei darauf hingewiesen, daß optimale Ausbeuten nur erzielt werden, wenn alle Lösungsmittel und Lösungen auf 0 bis –5 °C vorgekühlt worden sind.

Die i. Vak. (<50 hPa) von Etherresten befreite Substanz wird in 230 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf eine trockene Kieselgel-Säule (Belastung 10% m/m) von ca. 60 cm Länge und 4 cm Durchmesser aufgetragen. Die Elution erfolgt mit einer 1 + 1-Mischung von Cyclohexan-Aceton, die mit einem N₂-Druck von 1500 hPa durchgepreßt wird. Nach 300 ml Vorlauf, der verworfen wird (DC-Kontrolle!), wird 1 in einem Schritt mit insgesamt 3700 ml Fließmittel eluiert.

Die erhaltene Fraktion wird am Rotationsverdampfer vom Aceton befreit (350 hPa/50 °C Badtemperatur). Dabei kristallisiert 1 in fast farblosen Kristallen aus, die abgesaugt und mit 100 ml Ether gewaschen werden. Nach dem Trocknen i. Vak. über P₂O₅ zeigen die dc reinen Kristalle den Schmp. 144–146 °C (Z).

3.3. Analytik

3.3.1. Gehaltsbestimmung des Kaliummonopersulfats

Bestimmung der Festsubstanz: 0,100 g Oxone[®] (Acros Chimica/Nidderau) werden in einen Erlenmeyerkolben eingewogen, in 50 ml H₂O gelöst und mit 2 g KI versetzt. Das freigesetzte Iod wird mit 0,1 N–Na₂S₂O₃-Lösung bis zur schwachen Gelbfärbung und nach Zugabe von 1 ml Stärkelösung bis zum Verschwinden der Blaufärbung titriert. 1,0 ml Na₂SO₃-Lösung ≡ 0,1 mval [O] ≡ 1,6 mg [O] = 7,608 mg KHSO₅.

Titration der Oxidationslösung: 25,00 ml Oxone[®]-Lösung (≅ 6,78 g/l) werden in einem Erlenmeyerkolben mit 25 ml H₂O und 2 g KI versetzt. Das freigesetzte I₂ wird mit 0,1 N–Na₂S₂O₃-Lösung bis zur schwachen Gelbfärbung und nach Zugabe von 1 ml Stärkelösung bis zum Verschwinden der Blaufärbung titriert. 1,0 ml Na₂S₂O₃-Lösung ≡ 0,1 mval [O] ≡ 1,6 mg [O] ≡ 7,608 mg KHSO₅.

3.3.2. Prüfung auf quantitative Entfernung des überschüssigen 7

Die Prüfung erfolgt unmittelbar nach Zugabe von Ammoniumascorbat zu der auf pH 8 eingestellten Lösung des Rohansatzes mit einem geeigneten Peroxid-Schnelltest, z. B. Merckoquant[®]-Peroxid-Test (Merck/Darmstadt). Die Empfindlichkeit (untere Nachweisgrenze 0,5 µg/ml H₂O₂) wurde mit einer 0,5 ppm H₂O₂-Lösung kontrolliert.

3.3.3. HPLC-Untersuchungen

Gerätekonfiguration: Pumpe LC-10AS (isokratisch), Autoinjektor SIL-10A, UV-Detektor SPD-M10A (Diodenarray); Bus-Modul CBM-10A, Class-LC10-Workstation (alle Anlagenteile Shimadzu Europa GmbH/Duisburg).

a: LiChrospher[®] RP-18-Säule [125 × 4 mm; 100 µm] (Merck/Darmstadt); CH₃CN/0,02 M-Phosphatpuffer pH 7,6 (30:70 [v/v]), Flow 2,0 ml/min, 220, 280 und 300 nm.

b: gemäß der Monographie „Omeprazol“ EuAB 1997, LiChrospher[®] RP-8-Säule [125 × 4 mm; 100 µm] (Merck/Darmstadt); CH₃CN/Phosphatpuffer pH 7,6 (27:73 [v/v]); Flow 1,0 ml/min, 280 nm.

c: Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses: Resolvisil[®] BSA-7 Säule [15 × 4] (Macherey & Nagel/Düren), 0,05 M-Ammoniumphosphatpuffer pH 7,9 mit 0,75% n-C₃H₇OH Flow 1,5 ml/min, 218 und 300 nm.

3.3.4. DC-Untersuchungen

System I zur Verlaufskontrolle der sc Reinigung des Rohprodukts: Die Trennung erfolgte auf Kieselgel 60-Aluminiumfertigfolien (Merck/Darmstadt) mit Fluoreszenzindikator; Fließmittel Aceton/Cyclohexan (2 + 1, v/v) (Kammersättigung); Detektion UV 254 nm und Ioddampf; der 1-Fleck (R_f 0,73) färbt sich bereits durch Luftoxidation braun.

System II gemäß Monographie „Omeprazol“ des Europäischen Arzneibuchs 1997: Die Trennung erfolgt auf einer Kieselgel HF₂₅₄ R-Platte. Als Fließmittel dient eine Mischung von 20 ml i-C₃H₇OH und 40 ml ammoniakgesättigtem CH₂Cl₂. (In einem Scheidetrichter werden 100 ml CH₂Cl₂ mit 30 ml NH₃-Lösung 26% geschüttelt; nach der Phasentrennung wird die untere Phase verwendet.)

Nach einer Laufstrecke von 15 cm wird die Platte im Kaltluftstrom getrocknet und im UV-Licht bei 254 nm ausgewertet (R_f Omeprazol 0,59).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt a. M., für finanzielle Förderung.

Literatur

- 1 Palomo Coll, A.: Eur. Pat. 484265 A1 920506; C. A. **117**, 111603 (1992)
- 2 Knoth, H.; Oelschläger, H.; Volke, J.; Ludvik, J.: Pharmazie **52**, 686 (1997)
- 3 Oelschläger, H.; Knoth, H.: Pharmazie **53**, 242 (1998)
- 4 von Unge, S.; Langer, V.; Sjölin, L.: Tetrahedron Asymmetry **8**, 1967 (1997)
- 5 N. N.: SCRIP No 2273, 18 (1997)
- 6 Schnabel, H.: Diss Univ. Frankfurt/Main 1987
- 7 Spiro, M.: Electrochim. Acta **24**, 313 (1979)
- 8 Kato, M.; Toyoshima, Y.; Iwano, N.: EP 302720 A1 890208; C. A. **111**, 39369 (1989)
- 9 Garcia Bernardo, J.; Tamarang, S. A. [Spanien]; Laboratories Boizot S. A.: ES 540147 A1 860216; C. A. **107**, 39811 (1987)
- 10 Bergheim; Losee; Lott.: J. Am. Chem. Soc. **69**, 583 (1947)
- 11 McCoubrey; Webster: J. Chem. Soc. 1719 (1948)

Eingegangen am 21. Januar 1999

Angenommen am 22. März 1999

Prof. Dr. Dres. h. c. H. Oelschläger
Institut für Pharmazie
Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie
Philosophenweg 14
D-07743 Jena