

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 113–119 (1986)

## Synthesen neuer Verbindungen mit lokalanästhetischer Wirkung, 10. Mitt.<sup>†)</sup>

### Synthese von <sup>14</sup>C-Fomocain

Herbert Oelschläger\* und Heinz-Werner Ewald

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a. M.,  
Georg-Voigt-Str. 14, D-6000 Frankfurt a. M.

Eingegangen am 3. Dezember 1984

---

Das für Metabolismusstudien benötigte <sup>14</sup>C-Fomocain wurde in einer 8-Stufen-Synthese mit einer spez. Aktivität von 5,0 mCi/g dargestellt. Die Radioaktivitätsausbeute betrug 7,39 % des eingesetzten Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub>.

#### Syntheses of New Compounds with Localanesthetic Activity, X: Synthesis of <sup>14</sup>C-Fomocaine

<sup>14</sup>C-Fomocaine, needed for investigations of its metabolism, was synthesized over 8 steps with a specific activity of 5.0 mCi/g. The yield of radioactivity was 7.39 % of the Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub> used.

---

Das Lokalanästhetikum Fomocain<sup>\*\*)</sup> (Erbocain<sup>®</sup>, **1**) (DAC 79) hat sich wegen seiner starken oberflächenanästhetischen Wirkung, dem Ausbleiben von Sensibilisierungen auch bei längerer Anwendung und seiner geringen akuten Toxizität speziell für die Belange der Dermatologie bewährt. Dazu tritt ein guter Antihistamineffekt, der den des Diphenhydramins übertrifft<sup>1)</sup>. Untersuchungen von Oelschläger, Ueberall und Müller<sup>2)</sup> haben im Zungentest an 20 Probanden ergeben, daß Fomocainhydrochlorid und seine Base hinsichtlich der Wirkungsdauer dem Ethoform statistisch signifikant überlegen sind. Bei einer Konzentration von 0.5 M wirkte Fomocain-Hydrochlorid 7–8mal länger als eine äquimolekulare Menge Ethoform.

Im Tierversuch an Ratten und Beagle-Hunden wurden u. a. die in Tab. 1 aufgeführten Metabolite<sup>3)</sup> (s. Tab. 1 und vgl. Abb. 1) erkannt. Eine oxidative Desaminierung konnte im Ganztiersuch nur beim Beagle beobachtet werden. Dabei wurde lediglich Morpholin identifiziert, während der korrespondierende lipophile Metabolit nicht gefunden wurde. Im Inkubationsversuch mit Meer-schweinchen-Lebermikrosomen gelang es schließlich, die durch oxidative Desaminierung mit nachfolgender Oxidation gebildete 3-(4-Phenoxymethyl-phenyl)-propionsäure zu identifizieren, die auch synthetisiert wurde<sup>4)</sup>. Durch densitometrische Analyse der 24 h-Harn- und Kotextrakte (Ratte, Beagle) konnten bestenfalls 20–30 % der oral applizierten Dosis in Form der in Tab. 1 aufgeführten Metabolite wiedergefunden werden. Unverändertes Fomocain trat in sehr geringer Menge auf.

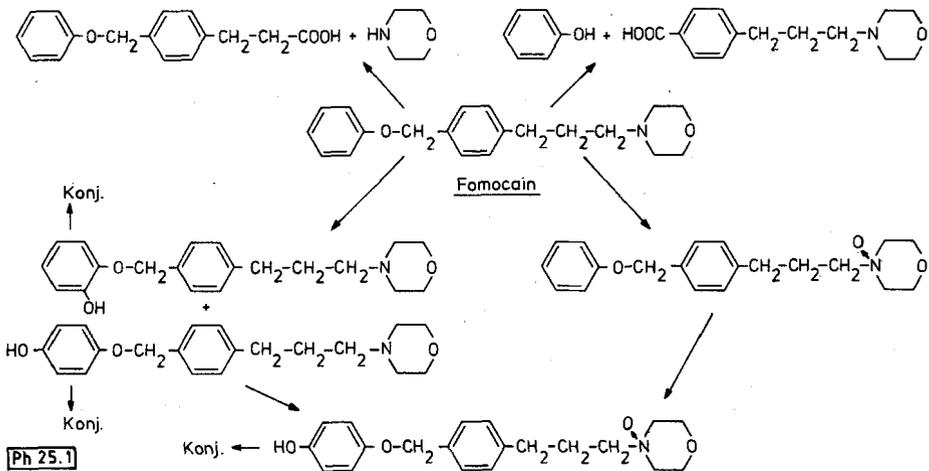
Auch aufgrund der guten antiarrhythmischen Wirkung der Fomocainderivate<sup>5)</sup> strebten wir eine vollständige Aufklärung des Fomocainmetabolismus an. Hierzu sollte <sup>14</sup>C-markiertes Fomocain synthetisiert und i. v. an Ratten und Hunde verabfolgt werden. Die in Harn und Kot auftretenden Ausscheidungsprodukte sollten identifiziert und in ihrer

---

<sup>\*\*)</sup> Hersteller: Hermal-Chemie, D-2057 Reinbek bei Hamburg

**Tab. 1:** In Ganztierversuchen bis 1982 gefundene Metabolite des Fomocain (n. g. = nicht geprüft, Ink. Vers. = Inkubationsversuch)

Metabolit	Ratte	Beagle	Meerschweinchen
Fomocain-N-oxid	+	+	n.g.
1-Morpholino-3-[4-(2-hydroxy-phenoxy-methyl)-phenyl]-propan	+	-	n.g.
1-Morpholino-3-[4-(4-hydroxy-phenoxy-methyl)-phenyl]-propan	+	+	n.g.
1-Morpholino-3-[4-(4-hydroxy-phenoxy-methyl)-phenyl]-propan-N-oxid	+	+	n.g.
1-Morpholino-3-[4-formylphenyl]-propan	+(Ink.vers.)	n.g.	n.g.
1-Morpholino-3-[4-carboxyphenyl]-propan	+	+	n.g.
Phenol	+	n.g.	n.g.
3-[4-Phenoxy-methyl-phenyl]-propanal	n.g.	n.g.	+(Ink.vers.)
3-[4-Phenoxy-methyl-phenyl]-propionsäure	n.g.	n.g.	+(Ink.vers.)
Morpholin	n.g.	+	n.g.



**Abb. 1:** Metabolismus des Fomocain (Stand 1982)

Menge bestimmt werden. Ferner wollten wir die Verteilung der Radioaktivität in Blut, Urin und Faeces zu festgelegten Zeiten bis 7 Tage nach der Applikation untersuchen und eine Autoradiographie aller großen Organe durchführen.

Zur Lösung dieser Aufgaben war es von entscheidender Bedeutung, die Markierung bei der  $^{14}\text{C}$ -Synthese von **1** optimal zu placieren. Die in den früheren Untersuchungen festgestellten oxidativen Abspaltungen von Phenol und Morpholin legten es nahe, zur Gewinnung einer Information über das weitere Schicksal des größeren mittleren Fragments, dieses zu markieren. Präparative Möglichkeiten zwangen dann zur Markierung der dem Ethersauerstoff benachbarten Methylengruppe.

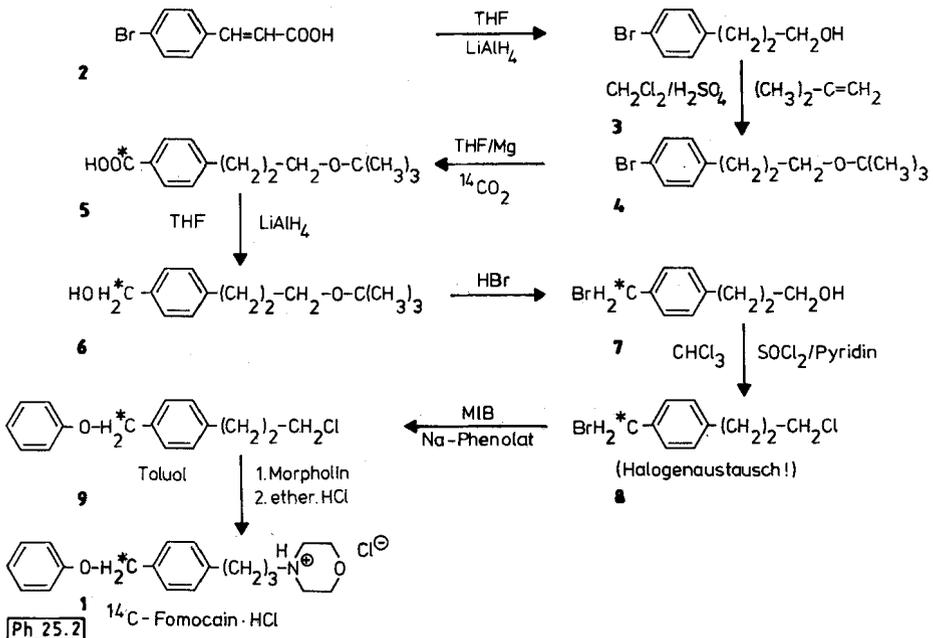


Abb. 2: Synthese des  $^{14}\text{C}$ -Fomocain

Von dieser Prämisse ausgehend entwickelten wir die nachstehend formulierte 8-Stufen-Synthese (s. Abb. 2), beginnend mit der 4-Bromzimtsäure (**2**). Die Optimierung der einzelnen Schritte erfolgte mit nicht markierten Zwischenprodukten. Die Reduktion der 4-Bromzimtsäure in THF mit Lithiumalanat zum gesättigten Alkohol **3** verlief mit einer Ausbeute von 73 % d. Th. In geringem Umfang trat auch Dehalogenierung unter Bildung von 3-Phenylpropanol ein. Versuche, **3** durch Grignard-Reaktion von Brombenzylbromid mit Ethylenoxid zu erhalten, führten zu schwer trennbaren Gemischen. Größere Schwierigkeiten bereitete der Schutz von **3** als Ether. Nach mehreren vergeblichen Versuchen erwies sich die Herstellung des tert. Butylethers **4** mit Isobuten als am erfolgreichsten. Hierzu wurde der rohe 4-Bromhydrozimtalkohol in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und

bei  $-10^{\circ}$  in Gegenwart von Spuren konz. Schwefelsäure im Autoklaven mit flüssigem Isobuten versetzt. Nach 24 h Stehen bei  $20^{\circ}$  resultierte **4** in einer Ausbeute von 68 % d. Th., bez. auf eingesetzte 4-Bromzimtsäure. Die Einführung von  $^{14}\text{C}$  erfolgte in der üblichen Weise unter Verwendung von  $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ . Die Umsetzung von  $^{14}\text{C}\text{CO}_2$  mit **4** zur Säure **5** verlief wegen des 100proz. Überschusses des Ethers praktisch quantitativ. Mit Lithiumalanat in THF konnte ohne Spaltung von **4** die Carboxylfunktion selektiv reduziert werden. Die Umsetzung von **6** mit 47proz. Bromwasserstoffsäure führte zur Bromierung des primären Alkohols unter gleichzeitiger Spaltung der Etherbindung. 1-Hydroxy-3-(4-brom $^{14}\text{C}$ -methyl-phenyl)-propan (**7**) wurde in Chloroform mit Thionylchlorid chloriert. Dabei resultierten infolge Halogenaustausches neben dem angestrebten Hauptprodukt noch vorwiegend das Dichlor- und Dibromderivat (**GC**). Dieses Gemisch **8** ließ sich mit guten Ausbeuten in zwei weiteren Schritten mit Natriumphenolat in MIB zu **9** und nachfolgend mit Morpholin in Toluol zum  $^{14}\text{C}$ -Fomocain (**1**) umsetzen.  $^{14}\text{C}$ -Fomocain wurde mit ether. Chlorwasserstoff in sein Hydrochlorid vom Schmp.  $173\text{--}175^{\circ}$  (aus *n*-Propanol) übergeführt. Die Radioaktivitätsausbeute betrug 7,39 % des eingesetzten  $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$  und die spez. Aktivität 5,0 mCi/g.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *Gareis*, Hoechst AG, Frankfurt a.M., für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Radiochemischen Labor und den Herren Dr. *Bremer* und Dr. *Herok* für fruchtbare Diskussionen. Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt a.M., sind wir für finanzielle Unterstützung verbunden.

## Experimenteller Teil

### 1. Synthese von $^{14}\text{C}$ -Fomocain

#### 1.1. 4-Bromhydrozimmtalkohol (**3**)

18,0 g (79,3 mmol) 4-Bromzimtsäure (**2**) wurden in 48 h aus der Hülse eines Soxhlet-Extraktors in eine vorgelegte Suspension aus 4,2 g (111 mmol) Lithiumalanat in 500 ml absol. Diethylether extrahiert. Nach Hydrolyse mit Eiswasser und Lösen des  $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Niederschlags mit 25proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wurde die Etherphase dekantiert und die saure wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 5proz. NaOH und ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verblieb ein hellgelbes Öl (Rohausb. 16,4 g (96,2 % d. Th.)). Die Rektifikation von 50 g des rohen Produktes ergab 38,0 g (73,1 % d. Th.) eines farblosen Öls. Sdp.<sub>0,01</sub>  $120\text{--}125^{\circ}$  (Lit.<sup>6</sup>) Sdp.<sub>0,005</sub>  $105\text{--}115^{\circ}$   $n^{20}$  1,5622 (Lit.<sup>6</sup>)  $n^{20}$  1,5620, Phenylurethan Schmp.  $70\text{--}71^{\circ}$ . Zur weiteren Verarbeitung genügte das rohe Produkt.

#### 1.2. 1-tert-Butoxy-3-(4-bromphenyl)-propan (**4**)

Eine Lösung aus 21,5 g **3** (Rohprodukt) in 70 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde im Unterteil eines Glasautoklaven in einer Eis/NaCl-Mischung auf  $-10^{\circ}$  gekühlt, anschließend wurden 0,5 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 100 ml flüssiges Isobuten unter Rühren hinzugefügt. Der Autoklav wurde geschlossen und 24 h bei  $20^{\circ}$  gerührt. Nach dem Ablassen des Überdrucks mußte noch 3 h zum Vertreiben des gelösten Isobutens gerührt werden. Nach dem Waschen mit einer ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und nachfolgend mit einer ges. NaCl-Lösung wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es blieben 23,2 g eines hellgelben Öls zurück. Nach Rektifikation von 50 g des rohen Produktes wurden 41,6 g (68,5 %

d. Th., bez. auf **2**) eines farblosen Öls erhalten. Sdp.  $_{0,02}$  153–155°,  $n^{20}$  1,5100.  $C_{13}H_{19}BrO$  (271,2) Ber. C 57,6 H 7,06 O 5,9 Br 29,5 Gef. C 58,0 H 7,07 O 6,0 Br 29,4. IR (KBr/Film): 1366 ( $CH_3$ ), 1072  $cm^{-1}$  (C-O-C). MS (90 eV):  $m/e = 270/272$  (27%  $M^+$ ), 255/257 (10%), 214/216 (100%), 196/198 (75%), 169/170 (77%), 117 (49%), 90 (24%).

### 1.3. 1-tert. Butoxy-3-(4- $^{14}C$ ]carboxyphenyl)-propan (**5**)

535 mg (22 mmol) Mg-Späne wurden über der Bunsenflamme mit einem Körnchen Iod angeätzt. Dann löste man 5,42 g (20 mmol) **4** in 5 ml absol. THF und tropfte 2 ml dieser Lösung zu den Spänen. Der Rest wurde mit 3 ml absol. THF nochmals verdünnt. Unter Rühren und schwachem Erhitzen kam die Reaktion nach 5 min in Gang. Die restliche Halogenverbindung wurde in ca. 20 min unter weiterem Rühren und schwachem Erwärmen zugefügt. Man rührte noch 1,5 h bei 60° und verdünnte anschließend mit 10 ml absol. THF. An einem Reaktionsrechen wurde  $^{14}CO_2$  aus 1154 mg Ba  $^{14}CO_3$  (5,79 mmol, 342,7 mCi) und 846 mg Ba  $^{12}CO_3$  (4,29 mmol) durch Zugabe von konz.  $H_2SO_4$  freigesetzt und innerhalb 6–8 min unter kräftigem Rühren in den auf –20° gekühlten Grignard-Komplex absorbiert. Danach wurde noch 6 min weitergerührt und in der üblichen Weise aufgearbeitet: Farblose Kristalle vom Schmp. 147–148,5°; die spezifische Aktivität des Rohmaterials belief sich auf 124,27 mCi/g (Aktivitätsausb. 95,6% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus 50proz. Essigsäure wurden 2,037 g (85% d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 150–151° mit einer spez. Aktivität von 145,4 mCi/g erhalten. Elementaranalyse und Spektren mit analog hergestellter, nicht markierter Substanz;  $C_{14}H_{20}O_3$  (236,31) Ber. C 71,2 H 8,53 O 20,3 Gef. C 71,2 H 8,48 O 20,2. IR (KBr): 1685 (C=O, Carboxyl), 1425 (C-O, Carboxyl), 1087 (C-O-C), 1366  $cm^{-1}$  ( $CH_3$ ).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,96 (d, 2H arom.), 7,24 (d, 2H arom.), 3,33 (t,  $CH_2$ -OR), 2,73 (t,  $CH_3$ Ar.), 1,8 (m, C- $CH_2$ -C), 1,18 (s, O- $C(CH_3)_3$ ). MS (90 eV):  $m/e = 236$  (0,5%  $M^+$ ), 221 (6%), 181 (14%), 180 (100%), 163 (35%), 150 (10%), 149 (45%), 136 (23%), 135 (71%), 117 (10%), 105 (10%), 91 (20%), 57 (100%).

### 1.4. 1-tert. Butoxy-3-(4-hydroxy $^{14}C$ ]methyl-phenyl)-propan (**6**)

Eine Lösung von 2,016 g (8,53 mmol) **5** in 18 ml absol. THF wurde innerhalb 30 min zu einer Suspension aus 1,4 g (36,8 mmol) Lithiumalanat in 18 ml THF zugetropft. Nach 3 h Kochen unter Rückfluß war die Säure quantitativ reduziert (dc). Nach Hydrolyse mit Wasser und 2 N- $H_2SO_4$  wurde mit Ether extrahiert, das Ether/THF-Gemisch mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verblieben 1,8870 g (99,5% d. Th.) eines hellgelben Öls. Dieses Rohprodukt wurde weiterverarbeitet. Die Reinigung von 1,0 g analog hergestellter, nicht markierter Substanz konnte so erfolgen: Kieselgel 60 Merck (0,2–0,5 mm), 1.  $CH_2Cl_2$  (100 ml), 2.  $CH_2Cl_2$ /Aceton (84 + 16 v/v) (100 ml) Säule: 25 × 1,5 cm, Belastung: 4%, Tropfgeschw.: 1 Tropfen/s, Reinausb. 0,68 g eines farblosen Öls,  $n^{20}$  1,5022.  $C_{14}H_{22}O_2$  (222,3) Ber. C 75,6 H 9,97 O 14,4 Gef. C 75,3 H 10,04 O 14,4. IR (KBr/Film): 1020 (CO, Hydroxylgruppe), 1366  $cm^{-1}$  ( $CH_3$ ). MS (90 eV):  $m/e = 222$  (6%  $M^+$ ), 207 (2%), 166 (29%), 165 (12%), 149 (21%), 148 (100%), 147 (13%), 121 (39%), 119 (12%), 118 (19%), 117 (57%), 105 (31%), 104 (21%), 91 (40%), 57 (86%).

### 1.5. 1-Hydroxy-3-(4-brom $^{14}C$ ]methyl-phenyl)-propan (**7**)

1,8870 g rohes **6** wurden mit 40 g eiskalter 48proz. HBr versetzt. Nach 6 h Rühren bei 20° wurde mit 60 ml Wasser verdünnt und mit  $CHCl_3$  extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach dem Einengen i. Vak. auf ca. 10 ml wurde die Lösung direkt für die nächste Stufe eingesetzt. Analog hergestellte, nicht markierte Substanz konnte wie folgt gereinigt werden: Das Lösungsmittel wurde entfernt und der verbliebene, hellgelbe, ölige Rückstand (6,8 g), der beim Abkühlen zu einer farblosen, amorphen Masse erstarrte,

chromatographiert: Kieselgel 60 Merck (0,2–0,5 mm), Methylenchlorid/Aceton (24 + 4 v/v), Säule: 68 × 2,6 cm, Belastung: 4 %, Tropfgeschw.: 1 Tropfen/s. Reinausb. 6,1 g einer farblosen, amorphen Substanz vom Schmp. 70–71°. Vorteilhaft konnte auch aus Diethylether umkristallisiert werden: Aus 5 g Rohprodukt wurden 4,2 g Reinsubstanz gewonnen, Schmp. 70,5–71,5°.  $C_{10}H_{13}BrO$  (229,12) Ber. C 52,4 H 5,72 O 7,0 Br 34,9 Gef. C 52,4 H 5,77 O 7,1 Br 35,3. IR (KBr): 1068 (CO), 605  $cm^{-1}$  (C-Br). MS (90 eV):  $m/e = 228/230$  (8 %,  $M^+$ ), 149 (100 %), 131 (54 %), 91 (29 %).

#### 1.6. 1-Chlor-3-(4-brom[ $^{14}C$ ]methyl-phenyl)-propan (8)

Das in 10 ml  $CHCl_3$  gelöste 7 wurde mit 1 ml  $SOCl_2$  und einem Tropfen Pyridin versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Um überschüssiges  $SOCl_2$  zu zerstören, mußte nach Zugabe von 1 ml konz. Ameisensäure noch 40 min bei Raumtemp. gerührt werden. Dann wurde mit 20 ml  $CHCl_3$  verdünnt und mit Wasser und ges.  $NaHCO_3$ -Lösung neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Entfernen des Lösungsmittels verblieben 2,092 g einer braunen Flüssigkeit. Die Reinigung erfolgte sc: Kieselgel 60 Merck (0,2–0,5 mm), Säule: 40 × 2 cm, Belastung: 4 %, Toluol, Tropfgeschw.: 1 Tropfen/s. Es wurden 1,648 g einer hellgelben dc-reinen Flüssigkeit erhalten. Hierbei handelte es sich infolge Halogenaustausches um ein Gemisch mehrerer Komponenten (gc).

#### 1.7. 1-Chlor-3-(4-phenoxy[ $^{14}C$ ]methyl-phenyl)-propan (9)

Die Lösung von 1,648 g 8 in 10 ml absol. Methylisobutylketon (MIB) wurde zu 0,81 g (7 mmol) Natriumphenolat in 10 ml MIB zugetropft. Nach 20 h Rühren bei 50° wurde in 50 ml Diethylether verdünnt und so lange mit einer ges.  $NaCl$ -Lösung gewaschen, bis das Washwasser neutral reagierte. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus 30 ml  $CH_3OH$  umkristallisiert. Ausb. 1,989 g farbloser Kristalle vom Schmp. 45–48° (Lit.<sup>7)</sup> 55–56°).

1. Verdünnung: nach Zugabe von 0,701 g inaktivem 1-Chlor-3-(4-phenoxy-methyl-phenyl)-propan wurde nochmals aus 25 ml  $CH_3OH$  umkristallisiert. Es wurde eine erste Fällung von 840 mg, und nach Einengen der Mutterlauge eine zweite Fällung von 377 mg erhalten.

2. Verdünnung: Die erste und zweite Fällung wurden vereinigt und mit 505,9 mg inaktivem 1-Chlor-3-(4-phenoxy-methyl-phenyl)-propan versetzt. Dann wurde aus Benzin (50–70°) umkristallisiert. Reinausb. 1,213 g farbloser Kristalle vom Schmp. 54–55°.

#### 1.8. 1-Morpholino-3-(4-phenoxy[ $^{14}C$ ]methyl-phenyl)-propan-Hydrochlorid ( $^{14}C$ -Fomocain-Hydrochlorid) (1)

Die Lösung von 1,213 g (4,65 mmol) 9 in 4,8 ml absol. Toluol wurde mit 5,26 g (60,5 mmol) Morpholin versetzt und 36 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und des überschüssigen Morpholins i. Vak. wurde der feste Rückstand mit 30 ml Toluol versetzt und so lange mit Wasser gewaschen, bis das Washwasser pH 8 zeigte. Die Toluolphase wurde mit 5proz.  $HCl$  extrahiert und die sauren Extrakte wurden mit Toluol gewaschen. Dann wurde mit 10proz.  $NaOH$  alkalisiert und die Base mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Entfernen des Lösungsmittels verblieben 1,482 g (102,5 % d. Th.)  $^{14}C$ -Fomocain.

3. Verdünnung: Nach Zugabe von 1,603 g inaktiver Fomocain-Base wurde aus 30 ml Benzin (50–70°) umkristallisiert. Ausb. 1,955 g farbloser Kristalle vom Schmp. 53–53,5° (Lit.<sup>7)</sup> 52–53°). Die dc-Kontrolle wies ein optisch und radiochemisch reines Produkt aus.

4. Verdünnung: Nach Zugabe von 1,67 g inaktiver Fomocain-Base wurde nochmals aus Benzin (50–70°) umkristallisiert. Ausb. 2,913 g.

5. Verdünnung: Nach Zugabe von 2,45 g inaktiver Fomocain-Base wurde das Gemisch in absol. Diethylether gelöst und das Hydrochlorid mit ether.  $HCl$  gefällt. Dieses wurde aus n-Propanol

umkristallisiert. Ausb. 5,015 g farbloser Kristalle vom Schmp. 173–175° (Lit.<sup>7)</sup> 173–174°), spez. Aktivität: 5,0 mCi/g. Die Aktivitätsausbeute (bez. auf Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub>) betrug 7,39 % d. Th.. Reinheit und Identität des synthetisierten <sup>14</sup>C-Fomocain-Hydrochlorids wurden im Radiochem. Labor der Hoechst AG, Frankfurt a. M., überprüft. Dc und gc Analysen ergaben bei Identität mit nicht markierter Referenzsubstanz eine 99proz. radiochem. und chem. Reinheit der Substanz. Die IR-Spektren beider Substanzen waren auch im Fingerprint-Bereich deckungsgleich.

## 2. Analytik

IR-Spektrometer 299 (Bodenseewerk Perkin-Elmer, Überlingen). NMR-Spektrometer Bruker WH 90 (Bruker-Physik AG/Rheinstetten-Forchheim), TMS als int. Stand.. Massenspektrometer MAT 212 (Varian-MAT/Bremen), 90 eV. Gaschromatograph, Perkin-Elmer 3920. Säule: Glassäule 1,8 m (Innendurchmesser 1,5 mm) mit OV 225 (3 %) auf Chromosorb (W-AWDMCS, 80–100 mesh). Trägergas: Stickstoff (25 ml/min). Detektion: FID, Wasserstoff 25–30 ml/min, Luft 120 ml/min. Säulentemp.: 140–230°, Temperaturprogramm  $\Delta T = 4^\circ/\text{min}$ .

## Literatur

- <sup>1)</sup> 9. Mitt.: H. Oelschläger, H.-J. Czasch, J. Iglesias-Meier, E. Ehlers und G. Götz, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 81 (1978).
- 1 H. Oelschläger, D. Rothley und M. Müller, Arzneim. Forsch. 32, 72 (1982).
- 2 H. Oelschläger, S. Ueberall und M. Müller, Pharm. Ztg. 127, 271 (1982).
- 3 H. Oelschläger, D. J. Temple und C. F. Temple, Xenobiotica 5, 309 (1975); H. Oelschläger, D. J. Temple und J. Iglesias-Meier, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 579 (1977); H. Oelschläger und D. Rothley, Arzneim. Forsch. 29, 693 (1979).
- 4 H. Oelschläger, D. J. Temple und J. Iglesias-Meier, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 579 (1977).
- 5 N. Reuter, Fr. Meyer und J. Ziegenmeyer, Arzneim. Forsch. 25, 1900 (1975); Dissertation B. Bräunig, Frankfurt a.M. 1984.
- 6 Siegfried AG, Zofingen (Erf. M. Häring, H. Saner, R. von Capeller, W. Surber und Th. Wagner-Jauregg), Swiss-Pat. 374980 (15. 2. 1964); CA. 61, 3023 b (1964).
- 7 H. Oelschläger, Arzneim. Forsch. 9, 313 (1959).

[Ph 25]