

und schüttelt mit 1N-HCl aus. Nach dem Eindampfen der benzolischen Phase i.Vak. wird umkristallisiert.

1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-8,9b-dimethyl-4-methylaminomethylendibenzofuran-3-on (8b)

500 mg **6a** werden in 20 ml N-Methylpiperazin 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i.Vak. präp. SC (Benzol/Methanol 97+3). Z₂: 20 mg (4,2 %) **8b** als farbloses Öl. IR (CHCl₃): 3240 (NH), 1670 (C=O), 1595 (C=C-N). MS: m/e 257 (M⁺). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,4 (s, 3H, CH₃, C-9b); 2,3 (s, 3H, CH₃, C-8); 3,03 (d, J=6Hz, 3H, NCH₃); 4,78 (s, 1H, C-4a); 6,8 (m, 3H, arom.).

Literatur

- 1 S.S. Matharu, D.A. Rowlands, J.B. Taylor und R. Westwood, J. Med. Chem. 20, 197 (1977).
- 2 J.C. Martin, K.R. Barton, P.G. Gott und R.H. Meen, J. Org. Chem. 31, 943 (1966).
- 3 V.W. Weselowsky und A.M. Moiseenkov, Synthesis 1974, 58.
- 4 H. Sterk, H. Junek und W. Remp, Z. Naturforsch. 25b, 480 (1970).
- 5 H. Günther, NMR-Spektroskopie, S. 215 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 6 S. Hünig und H. Hoch, Fortschr. Chem. Forsch. 14, 3 (1970).
- 7 J. Dabrowski und K. Kamienska-Trela, Spektrochim. Acta 22, 211 (1966).
- 8 J. Dabrowski und U. Dabrowska, Chem. Ber. 101, 2365 (1968).
- 9 J. Dabrowski und U. Dabrowska, Chem. Ber. 101, 3392 (1968).
- 10 M. Köhl und W. Fleischhacker, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 481 (1983). [Ph 619]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 552-558 (1983)

Zur Kondensation des Thujons mit biogenen Aminen und Aminosäuren

Carl Heinz Brieskorn* und Wolfgang Schwack¹⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland,
D 8700 Würzburg
Eingegangen am 25. Mai 1982

Biogene Amine und Aminosäureester kondensieren mit Thujon zu den entsprechenden Azomethinen. Bei L-Cystein reagiert neben der Aminogruppe noch die Sulfhydrylgruppe, wobei [(+)-Thujan]-3-spiro-2'-thiazolidin-4'-carbonsäure (**8**) entsteht.

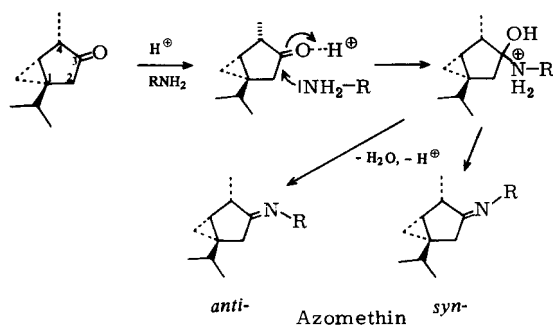
The Condensation of Thujone with Biogenic Amines and Amino Acids

Biogenic amines and esters of amino acids undergo condensation with thujone to form azomethines. L-Cysteine reacts with the amino and the thiol group to form [(+)-thujane]-3-spiro-2'-thiazolidine-4'-oic acid (**8**).

Die bicyclischen Monoterpene der Thujangruppe beanspruchen durch ihre Gesundheitsschädlichkeit Beachtung. Besonderes Interesse gilt dem Thujan-3-on, das als Thujon der Hauptbestandteil im ätherischen Öl des Wermuts ist, aber auch im ätherischen Öl anderer Pflanzen vorkommt. Aus den oberirdischen Teilen von *Artemisia absinthium* wird das als „Absinth“ bezeichnete alkoholische Getränk bereitet. Bei habituellen Absinthtrinkern kompliziert das in ihm enthaltene Thujon den chronischen Alkoholismus. Der Abusus führt zu psychischen Veränderungen, zu Delirien, zu epileptischen Anfällen und zu schweren zerebralen Schäden. Um den einst weitverbreiteten Absinthmißbrauch einzudämmen, haben verschiedene Länder schon vor Jahrzehnten Gesetze erlassen¹⁾, welche die Herstellung und den Vertrieb von „Absinth“ untersagen.

Über die Ursachen der Toxizität des Thujons liegen bislang keine sicheren Erkenntnisse vor. Für die psychodelische Wirkung des Thujons machte *Del Castillo*²⁾ die geometrische Ähnlichkeit verantwortlich, die Thujonenol mit Tetrahydrocannabinol, dem Wirkstoff des Marihuanas, besitzt. Er stellte die Hypothese auf, daß für beide Substanzen derselbe Receptor im Zentralnervensystem in Frage kommen könne. Seine Hypothese wurde jedoch von *Rice* und *Wilson*³⁾ widerlegt.

Wir fragten uns, warum nur Thujon diese pharmakologischen Eigenschaften ausübt, nicht dagegen auch andere Monoterpenone, wie Carvon oder Menthon. Als Keton sollte Thujon befähigt sein, mit der Aminogruppe von biogenen Aminen und der Aminogruppe von Aminosäureanionen bzw. endständigen Aminogruppen von Peptiden bzw. Proteinen zu reagieren. Nach unserer Arbeitshypothese sollte die Kondensation mit Thujon, begünstigt durch dessen sterisch fixierten Cyclopropanring, nachhaltiger als mit Carvon oder Menthon ablaufen. Auch könnten die sterischen Verhältnisse von Einfluß sein, nachdem für Ratten (–)-Isothujon fünfmal giftiger als (+)-Thujon ist³⁾. Die bei dem Reaktionsablauf zu erwartenden Azomethine sollten dem biologischen Gleichgewicht biogene Amine und Aminosäuren entziehen. Außerdem könnten die entstehenden Reaktionsprodukte Fehlreaktionen im Organismus auslösen.



Schema 1

Kondensation des Thujons mit biogenen Aminen

(+)-Thujon und (–)-Isothujon ergeben gemäß Schema 1 beim Erhitzen in Benzol, katalysiert durch p-Toluolsulfonsäure, mit biogenen Aminen Azomethine. Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeuten entsprechen denen mit Carvon oder Menthon. Durch GC-Kontrolle konnte gesichert werden, daß unter dem Einfluß des Amins die Thujone, auch beim längeren Erhitzen, nicht isomerisieren, wie dies natronalkalische Lösungen bewirken.

¹⁾ Absinthgesetz: 1908 Schweiz, 1912 USA, 1915 Frankreich, 1922 Deutsches Reich.

Beide Thujondiastereomere kondensieren mit biogenen Aminen gleich gut. Als biogene Amine setzten wir ein: Ethanolamin, Tryptamin, Phenylethylamin und Cadaverin.

(+)-Thujon reagiert mit Ethanolamin zum [(+)-Thujyliden]-ethanolamin (**1**), einem farblosen Öl. Das IR-Spektrum von **1** zeigt anstelle der Carbonylvalenzschwingungsbande des Thujons eine ungewöhnlich intensive C=N-Bande bei 1680 cm^{-1} . Im ^1H -NMR-Spektrum von **1** ist das im Thujonspektrum deutlich aufgetrennte AB-System der C-2 Protonen zu einem Multiplett bei $\delta = 2,3$ ppm zusammengefallen. Das Signal des 6H-endo zwischen $\delta = -0,25$ und $0,1$ ppm in **1** weist kein scharfes 4-Liniensignal wie beim Thujon auf, sondern zwei entsprechende Signale, die sich geringfügig überlappen. Sie weisen auf das Vorliegen eines *syn*- und *anti*-Azomethins hin.

Mit Tryptamin entsteht das kristalline [(+)-Thujyliden]-tryptamin (**2**). Die Kondensation mit Phenylethylamin und Cadaverin wurde mit (-)-Isothujon durchgeführt. Beim bifunktionellen Cadaverin erfolgte die Reaktion im Molverhältnis 2 : 1, so daß fast einheitlich das Bis-Kondensationsprodukt anfiel. [(-)-Thujyliden]-phenylethylamin (**3**) und Bis[(-)-Thujyliden]-cadaverin (**4**) (Abb. 1) sind gelbe, zähe Öle mit hohen Siedepunkten.

Die spektroskopischen Daten beweisen den erwarteten Ablauf der Reaktion.

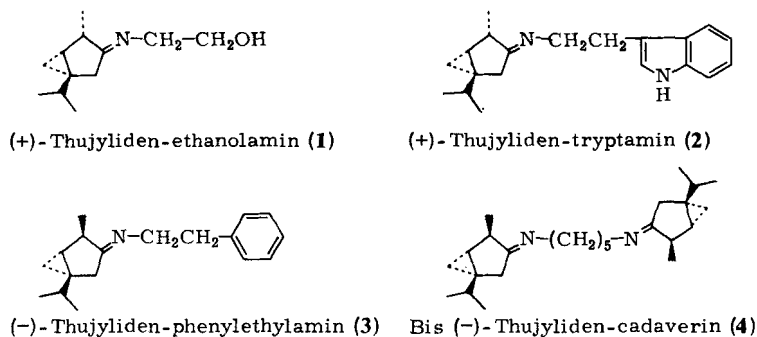


Abb. 1: Azomethine des Thujons mit biogenen Aminen

Kondensation des Thujons mit Aminosäureestern

Analog den biogenen Aminen reagieren auch die Ester des β -Alanins und Glycins mit (+)-Thujon. Die sehr instabilen Ester werden im molaren Überschuß eingesetzt, da während der Reaktion Aminosäureester leicht in Dioxopiperazine übergehen⁴⁾. [(+)-Thujyliden]- β -alaninmethylester (**5**) und [(+)-Thujyliden]-glycinester (**6**) sind farblose Öle. Ihre IR-Spektren zeigen ebenfalls eine auffällige C=N-Bande bei 1680 cm^{-1} . **5** und **6** sind isomer und liefern im Massenspektrum den gleichen Molpeak $M^+ = 237$. In den ^1H -NMR-Spektren weist das doppelte Auftreten des 4-Linien-Signals des 6H-endo bei $\delta \sim 0$ ppm auf das Vorhandensein von *syn*- und *anti*-Isomeren hin. Beim Versuch, die Estergruppe von **5** und **6** zu hydrolysieren, zersetzen sich beide Verbindungen.

Wirkt L-Cysteinmethylester auf (+)-Thujon unter den gleichen Reaktionsbedingungen ein, so wird **7**, ebenfalls ein farbloses Öl, erhalten. Im Gaschromatogramm des destillierten **7** treten zwei nebeneinanderliegende Peaks im Mengenverhältnis 1 : 1 auf. Durch GC/MS-Kopplung ergeben sich für beide Peaks identische Massenspektren mit Molmassen von 269. Diese Molmasse ist zu erwarten, wenn eine Molekel Thujon mit einer Molekel Cysteinmethylester unter Wasseraustritt reagiert. Das

IR-Spektrum von **7** zeigt keine Azomethinbande, dafür eine scharfe NH-Absorption bei 3320 cm^{-1} . Die Bande bei 1750 cm^{-1} ist der Estercarbonylgruppe zuzuordnen. Eine SH-Valenzschwingungsbande des Cysteinrestes, die zwischen 2250 und 2600 cm^{-1} erscheinen sollte, tritt nicht auf. **7** läßt sich im Unterschied zu den Azomethinen **5** und **6** mit methanol. Kalilauge verseifen. Bei vorsichtiger Zugabe von verd. Salzsäure bis pH 7 kristallisiert **8** in farblosen feinen Blättchen vom Schmp. 178° aus, die sich in überschüssiger Salzsäure wieder auflösen.

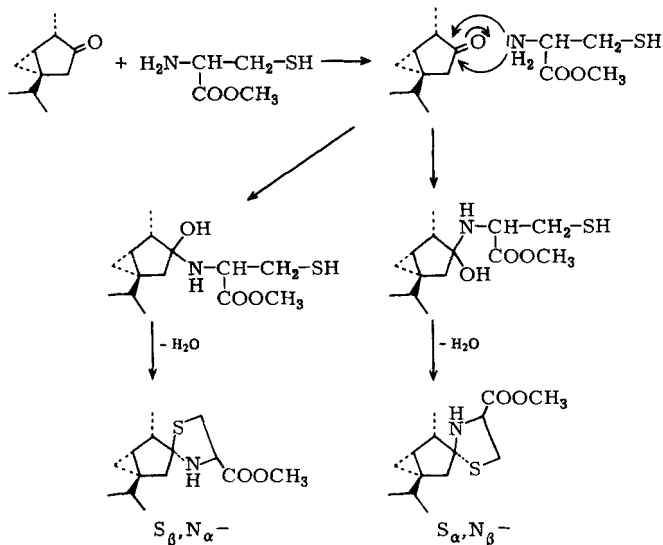
Im IR-Spektrum von **8** tritt zwischen 2500 und 2100 cm^{-1} eine breite Bande auf, die einem sekundären Ammoniumsalz zuzuordnen ist. Eine Bande bei 1650 cm^{-1} ist in Lage und Aussehen typisch für eine Carboxylatfunktion. Trotz des Salzcharakters läßt sich von **8** ein Massenspektrum aufnehmen mit einem Molpeak von $M^+ = 255$. Die Differenz von 14 Masseneinheiten entspricht dem Übergang vom Methylester zur Carbonsäure. Durch Verestern mit methanol. Salzsäure wird **7** zurückgewonnen.

Das Löslichkeitsverhalten und das IR-Spektrum von **8** zeigen einen deutlichen Aminosäurecharakter: minimale Löslichkeit beim I.P. in der Betainform; IR-Banden für eine Säureanion- neben einer, hier sekundären, Ammoniumgruppe.

Mit gasförmigem Chlorwasserstoff kann aus einer etherischen Lösung von **7** ein farbloses, amorphes Hydrochlorid gewonnen werden, dessen IR-Spektrum eine breite Bande zwischen 2790 und 2410 cm^{-1} aufweist; charakteristisch für ein sekundäres Ammoniumsalz. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **7** liefert nur unzureichende Informationen.

Zwischen Thujon und Cysteinmethylester sind drei denkbare Reaktionen möglich: 1. zu einem Azomethin, 2. zu einem Thiokeal, 3. zu einem Thiazolidin, wie dies von der Reaktion zwischen Formaldehyd und Cysteinmethylester her bekannt ist⁵⁾.

Gegen 1. spricht das IR-Spektrum von **7**, gegen 2. die Massenspektren von **7** und **8**. Die IR- und MS-Daten belegen vielmehr folgenden Reaktionsablauf: Die Aminogruppe des Cysteins addiert sich an die Carbonylgruppe des Thujons. Anschließend reagiert die bei der Addition neu entstandene C-3 OH-Gruppe mit der Sulfhydrylgruppe des Cysteins unter Wasserabspaltung und Ringschluß zu einem Thiazolidinderivat (Schema 2).



Schema 2: Reaktionsmechanismus zu **7**

7 ist daher der [(+)-Thujan]-3-spiro-2'-thiazolidin-4'-carbonsäuremethylester und **8** die entsprechende freie Säure, die in der Betainform auskristallisiert.

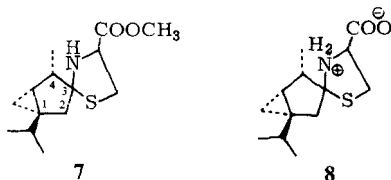
Bei allen durchgeführten Reaktionen bleibt das Kohlenstoffgerüst des Thujons erhalten, insbesondere erweist sich der Dreiring als stabil.

Reagiert die 3-Oxogruppe des Thujons mit Cysteinmethylester zu einem Thiazolidinderivat, so muß an C-3 ein weiteres Asymmetriezentrum entstehen. Diese Überlegung wird durch die zwei gleich großen Peaks, welche **7** im Gaschromatogramm liefert, erhärtet. In den anzunehmenden Diastereomeren kann sich der Schwefel in α - und der Stickstoff in β -Position oder umgekehrt befinden.

Zur Trennung der beiden Diastereomere stellten wir aus **7** das D-10-Camphersulfonat **9** als farbloses, amorphes Pulver her. Sein IR-Spektrum zeigt ebenfalls die Banden eines sekundären Ammoniumsalzes. Die physikalischen und chromatographischen Eigenschaften dieser Diastereomere unterscheiden sich jedoch nicht deutlicher als bei **7**.

Bemerkungen zur Toxikologie

Die erhaltenen Azomethine stellen, wie zu erwarten, recht labile Substanzen dar. In wäßriger Lösung werden sie sehr schnell in ihre Ausgangsstoffe gespalten. Eine toxikologische Prüfung wurde deshalb nicht vorgenommen. Als stabile Reaktionsprodukte erweisen sich **7** und **8**.



Die Arbeitshypothese, nach der die in vitro vollziehbaren Kondensationen des Thujons mit biogenen Aminen und Aminosäuren auch in vivo ablaufen und die Toxizität des Thujons erklären könnten, kann wegen der hohen Hydrolyseempfindlichkeit der entstehenden Azomethine nicht aufrecht erhalten werden. Zur Toxikologie des erhaltenen Thiazolidinderivates können noch keine Angaben gemacht werden.

Das verwendete Thujon war uns von der Firma DRAGOCO, Holzminden, überlassen worden. Aus dem Isomerengemisch stellten wir nach der von uns beschriebenen Methode, Chem. Ber. 114, 1993 (1980), (+)-Thujon her.

Experimenteller Teil

[(+)-Thujyliden]-ethanolamin (**1**)

3.0 g (19.7 mmol) (+)-Thujon, 1.45 g (23.7 mmol) Ethanolamin und 20 mg p-Toluolsulfonsäure in 40 ml Benzol werden 24 h rückfließend am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Erkalten wäscht man mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknet über Na_2SO_4 , destilliert das Lösungsmittel ab und

fraktioniert i. Vak. 2.1 g **1**, farbloses, zähes Öl (Ausb. 55 %); Sdp.: 75–77°/0.04 Torr; n_D^{24} : 1.4868; $[\alpha]_D^{20} + 12.4^\circ$ ($c = 2.1$, CHCl_3); IR (kap.): 3300 (OH), 3060 und 3020 (CH Cyclopropan), 2960–2880 (CH), 1680 (C=N), 1460, 1385, 1365, 1060 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ 60 MHz (CDCl_3): δ (ppm) = 4.0 (1H, s, OH); 3.85–3.62 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{OH}$); 3.4–3.1 (2H, m, $=\text{N}-\text{CH}_2-$); 2.9–2.4 (1H, m, 4-H); 2.3 (2H, s, 2H_2); 1.0–0.85 (9H, 3d, 8-H₃, 9-H₃, 10-H₃); 0.85–0.4 (1H, m, 6-H-*exo*); 0.1–(–0.25) (1H, m, 6-H-*endo*); MS (70 eV): $m/e = 195$ (9 %, M^+), 112 (68 %), 109 (63 %), 85 (59 %), 81 (68 %), 68 (85 %), 67 (49 %), 55 (68 %), 43 (83 %), 39 (100 %).

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Thujons und seiner Derivate tritt ein Proton um $\delta = 0$ ppm in Resonanz. Daher ist eine Aufnahme ohne TMS notwendig. Die Zuordnung der chemischen Verschiebungen erfolgte jedoch in einem Spektrum mit TMS als inn. Stand.

[(+)-Thujyilden]-tryptamin (2)

3.0 g (19.7 mmol) (+)-Thujon, 3.8 g (23.7 mmol) Tryptamin und 20 mg p-Toluolsulfonsäure werden wie vorstehend zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsprodukt wird in CHCl_3 gelöst und von nicht umgesetztem Tryptamin abgenutscht. Nach Eindampfen des Filtrats wird **2** aus n-Hexan umkristallisiert. 3,3 g **2** (Ausb. 57 %), farblose, feine Nadeln, Schmp. 95–96° $[\alpha]_D^{20} - 10.9^\circ$ ($c = 2.2$; CHCl_3); $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2$ (294.44): Ber.: C 81.6 H 8.90 N 9.5 Gef.: C 80.1 H 8.96 N 9.8.

IR (KBr): 3420 (Indol-NH), 3150–3020 (CH, Aromat und Cyclopropan), 2970–2870 (CH aliphatisch), 1680 (C=N), 1460 (CH-Def.), 1385 und 1365 (Isopropyl), 730 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ 60 MHz (CDCl_3): δ (ppm) = 8.3 (1H, s, Indol-NH); 7.7–6.9 (5H, m, Aromatenprotonen); 3.7–2.9 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2.7–2.2 (1H, m, 4-H); 2.05 (2H, s, 2H_2); 1.1 (3H, d, 10-H₃, $J = 7.5$ Hz); 0.9–0.7 (6H, 2d, 8-H₃ und 9-H₃, $J = 6$ Hz); 0.6–0.25 (1H, m, 6-H-*exo*); –0.25 (1H, m, 6-H-*endo*). MS (70 eV): $m/e = 294$ (35 %, M^+), 164 (91 %), 162 (78 %), 144 (91 %), 135 (39 %), 131 (43 %), 130 (100 %), 83 (65 %), 44 (52 %), 32 (65 %).

Eigenschaften von [(-)-Thujyilden]-phenylethylamin (3)

Synthese wie bei **1**. 2.5 g **3** (Ausb. 50 %), gelbes, zähes Öl; Sdp.: 98–101°/0.05 Torr; n_D^{25} : 1.5158.

Eigenschaften von Bis-[(-)-Thujyilden]-cadaverin (4)

Synthese wie bei **1**. 1.7 g **4** (Ausb. 47 %), gelbes, zähes Öl; Sdp.: 150–153°/0.05 Torr; n_D^{24} : 1.4946.

[(+)-Thujyilden]- β -alaninmethylester (5)

3.0 g (19.7 mmol) (+)-Thujon, 4.1 g (39.4 mmol) β -Alaninmethylester und 20 mg p-Toluolsulfonsäure in 40 ml Benzol werden 24 h rückfließend am Wasserabscheider erhitzt. 2.8 g **5** (Ausb. 60 %), farbloses Öl; Sdp.: 79–81°/0.2 Torr; $[\alpha]_D^{20} + 22.4^\circ$ ($c = 5$, CHCl_3); n_D^{20} : 1.4731. IR (kap.): 3060, 3020, 2960–2860, 1740 (C=O Ester), 1680 (C=N), 1430, 1380, 1360, 1190 und 1160 (C-O Ester) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ 60 MHz (CDCl_3): δ (ppm) = 3.7 (3H, s, COOCH_3); 3.5 (2H, m, $=\text{N}-\text{CH}_2$); 2.67 (2H, t, $-\text{CH}_2-\text{COOR}$, $J = 6.75$ Hz); 2.4 (2H, s, 2H_2); 1.2–0.88 (9H, 3d, 8-H₃, 9-H₃, 10-H₃); 0.7–0.3 (1H, m, 6-H-*exo*); 0.0 (1H, m, 6-H-*endo*).

MS (70 eV): $m/e = 237$ (25 %, M^+), 222 (26 %), 194 (28 %), 162 (56 %), 154 (30 %), 109 (32 %), 87 (100 %), 81 (26 %), 68 (23 %), 59 (20 %), 44 (30 %).

Eigenschaften von [(-)-Thujyilden]-glycineester (6)

Synthese wie **5**. 2.4 g **6** (Ausb. 51 %), farbloses Öl; Sdp.: 95–97°/0.15 Torr; n_D^{20} : 1.4728.

[(+)-Thujan]-3-spiro-2'-thiazolidin-4'-carbonsäuremethylester(7)

3.0 g (19.7 mmol) (+)-Thujon, 3.2 g (23.7 mmol) L-Cysteinmethylester und 20 mg p-Toluolsulfonsäure in 40 ml Benzol werden 24 h rückfließend am Wasserabscheider erhitzt. Aufarbeitung wie bei 5. 3.2 g **7** (Ausb. 60 %), farbloses Öl; Sdp.: 111°/0.2 Torr; IR (kap.): 3320 (NH sek.), 3020, 2970–2880, 1750 (C=O Ester), 1440, 1390, 1370, 1340, 1230 und 1180 (C-O Ester), 810 cm⁻¹. MS (70 eV): m/e = 269 (42 %, M⁺), 254 (53 %), 226 (53 %), 159 (74 %), 119 (82 %), 100 (53 %), 93 (58 %), 87 (74 %), 59 (89 %), 41 (100 %).

[(+)-Thujan]-3-spiro-2'-thiazolidin-4'-carbonsäure (8)

1.0 g **7** wird mit 1.5proz. methanol. KOH 1 h rückfließend verseift. Nach dem Erkalten wird unter Eiskühlung vorsichtig mit 15proz. HCl neutralisiert. Nach einigem Stehen im Eisbad wird das ausfallende **8** abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. 0.67 g **8** (Ausb. 67 %), kleine, farblose Blättchen, Schmp. 178° (Methanol). IR (KBr): 3070, 2980–2880, 2500–2100 ($>\text{NH}_2^{\oplus}$), 1650 (COO[⊖]), 1450, 1390, 1350, 1300 cm⁻¹; MS (70 eV): m/e = 255 (17 %, M⁺), 240 (21 %), 177 (60 %), 134 (98 %), 109 (64 %), 94 (77 %), 81 (100 %), 67 (94 %), 44 (81 %), 41 (94 %). C₁₃H₂₁NO₂S (255.35); Ber.: C 61.2 H 8.29 N 5.5 Gef.: C 61.2 H 8.41 N 5.2.

7-Hydrochlorid

In eine etherische Lösung von **7** wird trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. **7**-Hydrochlorid fällt als farbloses, amorphes Pulver aus. Schmp. 156–157°. IR (KBr): 3060, 2960–2870, 2790–2410 ($>\text{NH}_2^{\oplus}$), 1745 (C=O Ester), 1470–1420, 1385, 1370, 1335, 1240, 1015 cm⁻¹.

7-D-10-Camphersulfonat (9)

0.4 g D-10-Camphersulfonsäure, in 5 ml Wasser gelöst, werden unter Rühren mit 0.2 g (0.7 mmol) **7** versetzt. Nach wenigen min flockt ein weißer Niederschlag aus. Er wird mit wenig Wasser und Ether gewaschen. 0.25 g **9** (Ausb. 66 %), farbloses, amorphes Pulver, Schmp. 129°. IR (KBr): 3060, 3000, 2960–2860, 2800–2300 ($>\text{NH}_2^{\oplus}$), 1745 (C=O Ester), 1440, 1340, 1190, 1140 und 1030 (R-SO₃⁻) cm⁻¹.

Literatur

- 1 Teil der Dissertation W. Schwack, Würzburg 1980.
- 2 J. Del Castillo, M. Anderson und G. M. Rubottom, *Nature* (London) 253, 365 (1975).
- 3 K. C. Rice und R. S. Wilson, *J. Med. Chem.* 19, 1054 (1976).
- 4 Th. Wieland et al., *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 356, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.
- 5 M. P. Schubert, *J. Biol. Chem.* 114, 341 (1936) und M. D. Armstrong und V. Du Vigneaud, *J. Biol. Chem.* 168, 373 (1947).

[Ph 620]