

EPC[‡])-Synthese von (R)-(+) - und (S)-(-)-Supidimid und Kristallstrukturanalyse von (R)-(+) -Supidimid

Werner Winter^{*)a}, Ivars Graudums^b und Ernst Frankus^b

Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen^a,
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen

Forschungszentrum der Grünenthal GmbH^b,
Zieglerstraße 6, D-5100 Aachen

Eingegangen am 11. Mai 1983

Ausgehend von D- und L-Ornithin werden die Enantiomeren von Supidimid (**2**) dargestellt. Im Gegensatz zum strukturverwandten Thalidomid (**1**) zeigt Supidimid keine teratogene Aktivität, wirkt aber ebenfalls als Sedativum bzw. Tranquilizer. Anhand einer Röntgenstrukturanalyse von (R)-(+) -Supidimid werden die Unterschiede im Molekülbau von Supidimid und Thalidomid verglichen. Die reinen Enantiomeren von Supidimid sind um den Faktor 6 besser löslich als das Racemat. Der Grund hierfür liegt in den Kristallgitterkräften: In den reinen Enantiomeren sind die Moleküle über schwache H-Brücken kettenförmig verknüpft, während im Racemat Dimere vorliegen, die über starke, zentrosymmetrische H-Brücken gebildet werden.

EPC[‡]) Synthesis of (R)-(+) - and (S)-(-)-Supidimide and Crystal Structure Analysis of (R)-(+) -Supidimide

Starting from D- and L-ornithine, the enantiomers of supidimide (**2**) were prepared. In contrast to the structurally related thalidomide (**1**), supidimide shows no teratogenic activity, but has similar sedative and tranquilizing properties as thalidomide. By means of an X-ray analysis of (R)-(+) -supidimide the differences in the molecular structure of supidimide and thalidomide are discussed. Compared with the racemic mixture, the pure enantiomers of supidimide are better soluble by a factor of 6. The reason for this fact lies in the crystal lattice forces: In the pure enantiomers, the molecules are linked to chains by weak hydrogen bonds, whereas dimeric units occur in the racemic compound, which are built up by strong, centrosymmetrical hydrogen bonds.

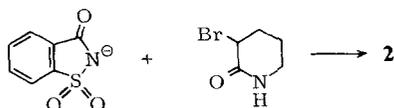
Wir haben vor kurzem über Verbindungen berichtet¹⁾, die strukturell und pharmakologisch mit N-(2,6-Dioxo-3-piperidiny)phthalimid (Thalidomid) (**1**) verwandt sind. Dabei zeigen jene Verbindungen, in denen der Phthalimidring durch 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid ersetzt ist, keinerlei embryopathische Effekte (Teratogenität geprüft an weißen Neuseeländer-Kaninchen). Beim 2-(2-Oxo-3-piperidiny)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (Supidimid) (**2**) ist hierbei das spezielle ZNS-dämpfende Wirkprofil von Thalidomid – sedierend-tranquilisierende Wirkung ohne hypnotherapeutische Eigenschaften bis in höchste Dosen – erhalten geblieben²⁻⁴⁾.

^{*)} Derzeitige Adresse: Forschungszentrum der Grünenthal GmbH, Zieglerstraße 6, D-5100 Aachen.

[‡]) EPC = Enantiomerically Pure Compound, s. D. Seebach und E. Hungerbühler, in Mod. Synth. Methods, Conf. Pap. Int. Semin., S. 91 ff., Otto Salle Verlag, Frankfurt 1980.



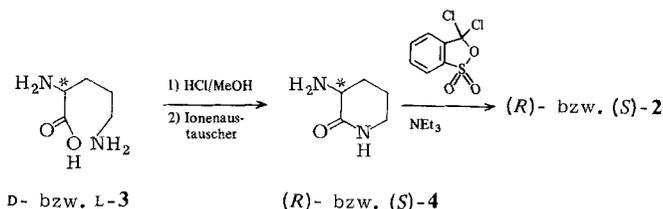
Bei der Synthese von racemischem Supidimid (**2**) schlugen wir zunächst den Weg über Saccharinnatrium und 3-Brom-2-piperidinon ein.



Wir haben deshalb nach einem Weg gesucht, **2** enantiomerenrein herzustellen, um die Unterschiede in der biologischen Wirkung von beiden Enantiomeren testen zu können.

Synthese von (*R*)-(+)- und (*S*)-(–)-Supidimid [(*R*)-**2** bzw. (*S*)-**2**]

Die reinen Enantiomeren von Supidimid wurden ausgehend von käuflichem D- und L-Ornithin (**3**) über (*R*)- und (*S*)-3-Amino-2-piperidinon (**4**) synthetisiert.



Beim Ringschluß zum 3-Amino-2-piperidinon (**4**) soll die Reaktionstemperatur 40°C nicht übersteigen. Unterhalb dieser Temperatur findet keine Racemisierung von **4** statt, wie HPLC-Prüfungen an chiralen Phasen gezeigt haben.

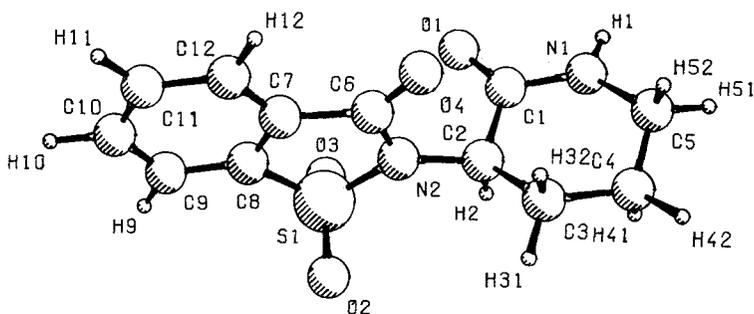
(*S*)-**4** ist aus *N*^α,*N*^δ-Ditosyl-L-ornithin-benzylester mit NH₃⁹, aus L-Ornithin-methylester⁶) oder durch Cyclisierung von L-Ornithin-hydrochlorid mit Hexamethyldisilazan⁷) bereits früher dargestellt worden.

Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-(+)-Supidimid [(*R*)-**2**]

Abb. 1 zeigt eine perspektivische Ansicht eines Einzelmoleküls (zugehörige Atomkoordination gemäß dem Bezifferungsschema von Abb. 1 s. Tab. 1; Bindungsabstände und -winkel s. Tab. 2 und 3).

Nach den CIP-Regeln hat das rechtsdrehende Enantiomere *R*-Konfiguration am C2-Atom. Unabhängig von der Synthese konnten wir die Absolut-Konfiguration mit der Methode der anomalen Dispersion bestätigen (s. exp. Teil).

Da an Thalidomid bzw. 4-Bromthalidomid Röntgenstrukturanalysen durchgeführt wurden^{8,9}), können hier direkte Strukturvergleiche zwischen teratogenem Thalidomid

Abb. 1. Perspektivische Molekülsicht von (*R*)-2Tab. 1. Lageparameter von (*R*)-2 mit geschätzten Standardabweichungen in Klammern

Atom	x	y	z	Atom	x	y	z
S1	0.1219(2)	0.9570(0)	0.3339(1)	C4	0.1739(8)	0.9193(11)	-0.0936(5)
O1	0.2887(6)	1.3460(7)	0.1456(4)	C5	0.2796(9)	1.0937(11)	-0.1227(5)
O2	0.0291(6)	0.7767(8)	0.3228(4)	C6	0.4351(6)	0.9810(9)	0.2620(4)
O3	0.0196(6)	1.1325(8)	0.3402(4)	C7	0.4573(6)	0.9558(10)	0.3879(4)
O4	0.5507(5)	1.0020(7)	0.1967(3)	C8	0.2963(6)	0.9461(10)	0.4381(4)
N1	0.2722(7)	1.2456(8)	-0.0370(4)	C9	0.2869(8)	0.9309(10)	0.5551(5)
N2	0.2583(5)	0.9781(9)	0.2273(4)	C10	0.4455(9)	0.9262(10)	0.6204(5)
C1	0.2597(7)	1.2190(9)	0.0768(5)	C11	0.6092(8)	0.9375(11)	0.5724(5)
C2	0.1910(7)	1.0208(9)	0.1097(5)	C12	0.6142(7)	0.9526(11)	0.4542(5)
C3	0.2243(9)	0.8523(10)	0.0285(6)				

Tab. 2. Bindungsabstände (Å) in (*R*)-2 mit geschätzten Standardabweichungen in Klammern

1 - O2	1.434 (6)	C2 - C3	1.537 (9)
1 - O3	1.445 (6)	C3 - C4	1.530 (10)
1 - N2	1.684 (4)	C4 - C5	1.501 (10)
1 - C8	1.742 (5)	C6 - C7	1.485 (7)
1 - C1	1.203 (8)	C7 - C8	1.395 (7)
4 - C6	1.213 (7)	C7 - C12	1.378 (7)
1 - C1	1.358 (8)	C8 - C9	1.384 (7)
1 - C5	1.457 (9)	C9 - C10	1.383 (9)
2 - C2	1.468 (7)	C10 - C11	1.402 (9)
2 - C6	1.367 (7)	C11 - C12	1.393 (8)
1 - C2	1.525 (9)		

Tab. 3. Bindungswinkel (°) in (*R*)-2 mit geschätzten Standardabweichungen in Klammern

O2 - S1 - O3	118.2 (3)	C2 - C3 - C4	108.0 (6)
O2 - S1 - N2	109.4 (4)	C3 - C4 - C5	110.6 (6)
O2 - S1 - C8	111.8 (4)	N1 - C5 - C4	112.1 (6)
O3 - S1 - N2	109.0 (4)	O4 - C6 - N2	123.3 (5)
O3 - S1 - C8	112.7 (4)	O4 - C6 - C7	127.2 (5)
N2 - S1 - C8	92.7 (2)	N2 - C6 - C7	109.5 (5)
C1 - N1 - C5	126.1 (6)	C6 - C7 - C8	112.5 (5)
S1 - N2 - C2	121.5 (4)	C6 - C7 - C12	126.7 (5)
S1 - N2 - C6	114.8 (4)	C8 - C7 - C12	120.7 (5)
C2 - N2 - C6	123.0 (5)	S1 - C8 - C7	110.4 (4)
O1 - C1 - N1	122.6 (6)	S1 - C8 - C9	127.7 (4)
O1 - C1 - C2	122.4 (6)	C7 - C8 - C9	122.0 (5)
N1 - C1 - C2	114.8 (6)	C8 - C9 - C10	116.6 (6)
N2 - C2 - C1	108.4 (5)	C9 - C10 - C11	122.7 (6)
N2 - C2 - C3	111.6 (6)	C10 - C11 - C12	119.3 (5)
C1 - C2 - C3	116.8 (5)	C7 - C12 - C11	118.8 (5)

(1) und nicht-teratogenem Supidimid (2) angestellt werden. Bei diesen Überlegungen lassen wir allerdings außer Betracht, daß selbst für die beiden Enantiomeren des Thalidomids ein unterschiedliches teratogenes Potential diskutiert wird¹⁰⁾. Welche strukturellen Veränderungen erleidet das Thalidomid-Molekül, wenn man sowohl eine Carbonylgruppe im Phthalimid-Teil durch eine Sulfonylgruppe als auch eine Carbonylgruppe im Glutarimid-Ring durch eine Methylengruppe ersetzt?

Hinsichtlich der Gesamtmolekülgestalt erscheinen die beiden Strukturen im Kristall einander sehr ähnlich, wenn man lediglich den Konformationstyp des Piperidinonrings, die äquatoriale Stellung von N2 am Piperidinonring und die Stellung der beiden Ringsysteme zueinander betrachtet.

Feinere Strukturunterschiede zeigen sich allerdings in folgenden Punkten:

1. Im Thalidomid kann der Piperidindion-Sechsring eher mit einer Halbsessel- als mit einer Sofa-Konformation beschrieben werden. Ein Vergleich der Torsionswinkel (s. Tab. 4) zwischen **1** und **2** zeigt, daß die Piperidinon-Ringkonformation in **2** wegen des sp^3 -hybridisierten C5-Atoms in Richtung Sesselkonformation verschoben wird. Ausführliche Struktur-Wirkungs-Untersuchungen an Thalidomid-Analoga haben jedoch ergeben, daß die C5-Ketogruppe in **1** keinen entscheidenden Einfluß auf die Teratogenität hat¹⁾.

Tab. 4. Torsionswinkel (°) der Piperidinon- bzw. Piperidindion-Ringe im Supidimid bzw. Thalidomid

Piperidinon-Ringatome	(R)- 2	1
C1 – N1 – C5 – C4	32.9	– 5.0
N1 – C5 – C4 – C3	– 51.4	– 16.8
C5 – C4 – C3 – C2	58.5	47.4
C4 – C3 – C2 – C1	– 46.8	– 57.4
C3 – C2 – C1 – N1	21.1	37.7
C2 – C1 – N1 – C5	– 19.9	– 5.9

2. Nach den genannten Struktur-Wirkungs-Daten scheint die Struktur des Phthalimid-Teils für die Teratogenität wesentlich zu sein. Ersetzt man zum Beispiel eine Carbonylgruppe im Phthalimidrest von **1** durch eine Methylengruppe, dann erhält man stärker teratogen wirkende Verbindungen. In Supidimid (**2**) befindet sich an dieser Stelle jedoch die sperrige Sulfonylgruppierung, die die flache, Purin-ähnliche „Phthalimid-Scheibe“ möglicherweise so stark verändert, daß keine Bindung an einen Rezeptor mehr möglich ist¹⁾.

Es muß aber auch der Einfluß der elektronenziehenden SO_2 -Gruppe auf das Stickstoffatom N2 diskutiert werden: Im Thalidomid (**1**) ist N2 leicht pyramidal ($N2 = 0.127 \text{ \AA}$ oberhalb der Ebene der drei mit N2 verbundenen Atome), während im Supidimid (**2**) N2 eher sp^2 -hybridisiert ist ($N2 = 0.07 \text{ \AA}$ oberhalb der Ebene S1 – C2 – C6).

3. Schließlich beeinflussen auch die langen S1 – C8- und S1 – N2-Bindungen die Gesamtmolekülgestalt von Supidimid, da die C_{2v} -Punktsymmetrie des Phthalimidrests in **1** verloren geht und die N2 – C2-Bindung und damit der gesamte Piperidinon-Ring in Richtung O4 abgewinkelt wird (ca. 20°). Im Vergleich zu Thalidomid hat Supidimid

demnach eine „bananenförmigere“ Gesamtgestalt. Der Einfluß solcher Änderungen der Raumgestalt auf das teratogene Potential muß in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden.

Kristallstruktur und Löslichkeit

Die Enantiomeren (*R*)-**2** und (*S*)-**2** sind in Wasser bei Raumtemperatur um den Faktor 6 besser löslich als das Racemat. Diese Tatsache wird verständlich, wenn man den Kristallaufbau von (*R*)-**2** betrachtet: Die Einzelmoleküle sind entlang der zweizähligen Schraubenachse kettenförmig über schwache Wasserstoffbrücken von N1 – H1 zu den Carbonylsauerstoffatomen O4 des Nachbarmoleküls verknüpft ($N1 \cdots O4' = 2.968(7)$ Å; $H1 \cdots O4' = 2.27(1)$ Å; Symmetriecode für O4': $1 - x, 0.5 + y, -z$). Diese Wasserstoffbrücken sind deshalb als schwach zu bezeichnen, weil die Kristallpackung (s. die stereoskopische Abb. 2) nur einen ungünstigen N1 – H1 \cdots O4'-Winkel von 127° zuläßt (ideal: 180°).

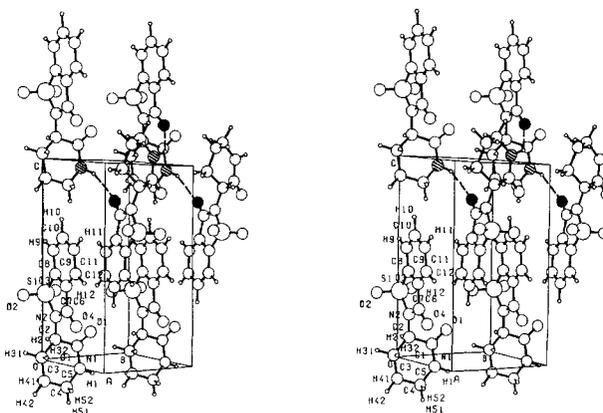


Abb. 2. Stereoskopische Darstellung der Kristallpackung; die Wasserstoffbrückenbindungen sind als gestrichelte Linien gezeichnet

Vergleicht man die Festkörper-IR-Spektren der Enantiomeren (*R*)-**2** und (*S*)-**2** mit dem IR-Spektrum des Racemats, dann erkennt man die schwachen H-Brücken der Enantiomeren an der scharfen N – H-Bande bei 3370 cm^{-1} , während die N – H-Bande des Racemats verbreitert und nach 3200 cm^{-1} zu kleineren Wellenzahlen verschoben ist. Obwohl im Augenblick keine Röntgenstrukturanalyse des Racemats vorliegt, prognostizieren wir für das Racemat folgenden Kristallaufbau: Die beiden Antipoden im Racemat sind über ein Symmetriezentrum durch starke Wasserstoffbrücken zu Dimeren verknüpft, wobei im Unterschied zu den reinen Enantiomeren nur die Piperidinon-Ringe an den H-Brücken beteiligt sind (H-Brücken N1 – H1 \cdots O1'). Diese Prognose stützt sich einmal auf die Kristallstrukturen des Thalidomid- und des 4-Bromthalidomid-Racemats^{8,9}, in denen solche H-Brücken-verknüpfte Dimere beobachtet wurden, und zum anderen auf die um 15 cm^{-1} nach kleineren Wellenzahlen verschobene C1 – O1-Carbonylbande im Festkörper-IR-Spektrum des Racemats **2**. Wasserstoff-

brückenbindungen zwischen N1 – H1 und den Sauerstoffatomen O2 bzw. O3 der Sulfonylgruppe im Racemat können ebenfalls ausgeschlossen werden, da die IR-Absorptionen der Sulfonylgruppe in festem Racemat übereinstimmen mit den Absorptionen der Enantiomeren. In diesem Zusammenhang sei noch darauf hingewiesen, daß auch nach der Kristallstrukturanalyse des Saccharins¹²⁾ keine NH-Brückenbindungen zu den SO₂-Gruppen auftreten, sondern ebenfalls zentrosymmetrische NH···O=C-Wasserstoffbrücken-Dimere vorliegen.

Man könnte nun vermuten, daß die zentrosymmetrisch verknüpften Dimeren des Racemats auch in Lösung vorliegen und damit für die geringere Löslichkeit des Racemats verantwortlich sind. Dampfdruckosmotrische und ausführliche 400-MHz-¹H-NMR-Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß zwischen den reinen Enantiomeren und dem Racemat keine meßbaren Unterschiede bestehen.

Die plausibelste Erklärung für die Löslichkeitsunterschiede zwischen dem Racemat und den reinen Enantiomeren ist deshalb in den stärkeren Gitterkräften des Racemats zu suchen: Vereinigt man beispielsweise gesättigte, wäßrige Lösungen von (*R*)-**2** und (*S*)-**2**, dann kristallisiert das Racemat **2** innerhalb von 1–2 Tagen wieder aus. *Petersen*⁹⁾ hat bereits 1969 darauf hingewiesen, daß das H-Brückenbindungs-Schema im Thalidomid-Racemat möglicherweise die Ursache für die bessere Löslichkeit der Thalidomid-Enantiomere ist, die nach *Williams et al.*¹³⁾ um den Faktor 5 größer ist [Thalidomid-Enantiomere: 25 mg/100 ml; Racemat: 5 mg/100 ml; Supidimid-Enantiomere: 120 mg/100 ml; Racemat: 19 mg/100 ml (in Wasser bei Raumtemperatur)].

Den Herren *O. Aulenbacher* und Dr. *S. M. Kim* (Forschungszentrum der Grünenthal GmbH) danken wir herzlich für die NMR-Signaluordnung von Supidimid, Herrn Dr. *S. M. Kim* für die Prüfung der Enantiomerenreinheit von (*R*)-**2** und (*S*)-**2**.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Apparat Edmund Bühler, Typ SP5, Tübingen. – IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 21. – NMR-Spektren: Bruker WP 60.

(*S*)-(-)-3-Amino-2-piperidinon [(*S*)-**4**]: 10.0 g (59 mmol) L-(+)-Ornithin-hydrochlorid (L-3) (EGA-Chemie) werden in 120 ml absol. Methanol gelöst und bei 30–35°C unter Rühren mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Man engt i. Vak. (Badtemp. 50°C) ein und wiederholt den Vorgang. Der Rückstand wird in 225 ml destilliertem Wasser gelöst und unter Rühren mit soviel Ionenaustauscher (Lewatit 504^R, OH⁻-Form) versetzt, daß in einer Probe mit Ag⁺ kein Chlorid mehr nachzuweisen ist. Man saugt den Ionenaustauscher ab, wäscht mit Wasser und engt die Lösung i. Vak. (Badtemp. 40°C) ein. Der Rückstand wird bei 50°C in Essigsäureethylester gelöst. Man filtriert vom Ungelösten und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. bei 40–45°C. Man erhält Kristalle, die i. Vak. bei 40°C getrocknet werden. Schmp. 84.5–87°C. Ausb. 5.1 g (76%). Nach Umkristallisieren aus 3 Teilen Essigsäureethylester schmilzt das Produkt bei 85.5–87.5°C (Lit.⁷⁾ 86–87°C). $[\alpha]_D^{25} = -19.9^\circ$ (Dioxan) (Lit.⁷⁾ –12.4° (Chloroform). $[\alpha]_D^{25} = -7.0^\circ$ (Ethanol).

(*R*)-(+)-3-Amino-2-piperidinon [(*R*)-**4**]: Die Synthese erfolgte analog (*S*)-**4**, ausgehend von *d*-3. Schmp. 85.5–87.5°C.

(*S*)-(-)-2-(2-Oxo-3-piperidinyl)-1,2-benzisothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxid, (*S*)-(-)-Supidimid [(*S*)-**2**]: 44.5 ml absol. Dimethylformamid werden unter Rühren auf –18°C abgekühlt. Man gibt

zuerst 5.1 g (45 mmol) (*S*)-(–)-3-Amino-2-piperidinon [(*S*)-**4**] und dann unter Rühren 10.65 g (45 mmol) 3,3-Dichlor-3*H*-2,1-benzoxathiol-1,1-dioxid¹⁴) (Schmp. 79 °C) hinzu. Anschließend tropft man 12.4 ml (90 mmol) Triethylamin zu dem Reaktionsgemisch. Die exotherme Reaktion wird durch Kühlen mit Eis/Kochsalz unterhalb von 0 °C gehalten. Es wird noch 16 h bei –18 °C gerührt, dann tropft man 60 ml destilliertes Wasser hinzu. Das ausgefallene (*S*)-(–)-Supidimid wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Rohausb. 9.8 g. Das Rohprodukt wird unter Zusatz von Aktivkohle aus 175 ml Methanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen bei 35 °C i. Vak. erhält man 7.5 g (60%) (*S*)-(–)-Supidimid vom Schmp. 220–222 °C. $[\alpha]_D^{25} = -70^\circ$ (DMF).

Die nachfolgenden Zuordnungen der spektroskopischen Daten beziehen sich auf das Bezeichnungsschema in Abb. 1. – IR (KBr): 3370 (NH), 3090 (aromat. CH), 2970–2930 (aliph. CH), 1730 (C6=O4), 1680 (C1=O1), 1325 ($\nu_{as}SO_2$), 1180 (ν_sSO_2). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.90\text{--}2.60$ (m, H31, H32, H41, H42), 3.30–3.65 (m, H51, H52), 4.60 (q, H2), 6.0 (s, H1), 7.75–8.10 (m, H9, H10, H11, H12). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 21.6$ (C4), 26.2 (C3), 41.3 (C5), 50.9 (C2), 121.9 (C12), 125.6 (C10), 126.8 (C7), 135.8 (C11), 136.4 (C9), 137.8 (C8), 159.1 (C6), 166.1 (C1).

$C_{12}H_{12}N_2O_4S$ (280.3) Ber. C 51.42 H 4.32 N 9.99 S 11.44
Gef. C 51.45 H 4.24 N 9.82 S 11.39

(*R*)-(+)-Supidimid [(*R*)-**2**]: Die Synthese erfolgte analog (*S*)-**2**, ausgehend von (*R*)-**4**. Schmp. 220–222 °C. $[\alpha]_D^{25} = +70.4^\circ$ (absol. DMF).

$C_{12}H_{12}N_2O_4S$ (280.3) Ber. C 51.42 H 4.32 N 9.99 S 11.44
Gef. C 52.28 H 4.46 N 10.85 S 11.96

Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-2**:** Kristalldaten: $a = 7.596(7)$, $b = 6.913(6)$, $c = 11.731(7)$ Å, $\beta = 93.93(1)^\circ$; $P2_1$, $Z = 2$; Datensammlung, Strukturlösung, Verfeinerung: Mit einem würfelförmigen Kristall (Kantenlänge ca. 0.35 mm) wurden 2263 symmetrieunabhängige Reflexe erhalten (automatischer Vierkreisdiffraktometer, $I \geq 2 \sigma(I)$, Beugungswinkelbereich $\Theta = 4\text{--}70^\circ$). Nach der Strukturlösung mit Direkten Methoden wurden sämtliche Nichtwasserstoffatome mit anisotropen und die Wasserstoffatome mit fixierten isotropen Temperaturfaktoren ($B = 4.0 \text{ \AA}^2$) verfeinert; $R = 0.065$ und $R_w = 0.078$; Bestätigung der Absolutkonfiguration: Verfeinerung mit inversen Atomkoordinaten ergab $R = 0.075$ und $R_w = 0.085$ (Signifikanz-Level nach Hamilton¹⁵) $\geq 99.5\%$)*.

*) Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50483, des Autors (W. W.) und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

1) *F.-Ch. Helm, E. Frankus, E. Friderichs, I. Graudums und L. Flohé*, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **31**, 941 (1981).

2) *L. Flohé, E. Draeger, E. Frankus, I. Graudums, W. A. Günzler, F.-Ch. Helm und E. R. Kuutti-Saovlainen*, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **31**, 315 (1981).

3) *E. Friderichs*, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **32**, 613 (1982).

4) *R. Becker, E. Frankus, I. Graudums, W. A. Günzler, F.-Ch. Helm und L. Flohé*, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **32**, 1101 (1982).

5) *M. Dagiene, N. Pociute, L. Rasteikiene, O. V. Kil'disheva und I. L. Knunjants*, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1971**, 1057 [Chem. Abstr. **75**, 64235 m (1971)].

6) *S. Terashima, M. Wagatsuma und S. Yamada*, *Tetrahedron* **29**, 1487 (1973).

7) *R. Pellegata, M. Pinza und G. Pifferi*, *Synthesis* **1978**, 614.

8) *F. H. Allen und I. Trotter*, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1073.

9) *C. S. Petersen*, *Acta Chem. Scand.* **23**, 2389 (1969).

- 10) G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher und F. Kühlen, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **29**, 1640 (1979).
- 11) N. A. Jönsson, *Acta Pharm. Suec.* **9**, 425, 431, 521, 543 (1972).
- 12) Y. Okaya, *Acta Crystallogr., Sect. B* **25**, 2257 (1969).
- 13) R. T. Williams, H. Schumacher, S. Fabro und R. L. Smith, im Symposiumsbericht: „Embryopathic Activity of Drugs“ (Hrsg.: I. M. Robson, F. M. Sullivan und R. L. Smith), S. 167 ff., I. & A. Churchill Ltd., London 1965.
- 14) R. List und M. Stein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **31**, 1648 (1889).
- 15) W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **18**, 502 (1965).

[118/83]