

PHOTOCHEMIE HETEROCYCLISCHER ENONE—I

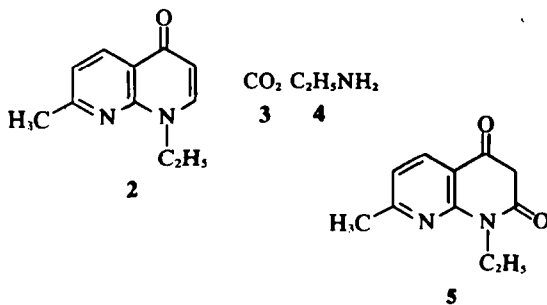
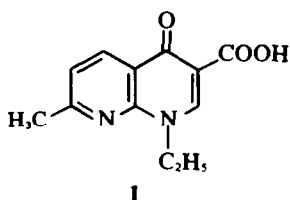
PHOTOLYSE UND THERMOLYSE VON NALIDIXINSÄURE

N. DETZER* und B. HUBER
 Institut für physikalische Chemie der Universität Mainz

(Received in Germany 28 July 1974; Received in the UK for publication 10 March 1975)

Abstract—The photolysis of nalidixic acid **1** in alkaline oxygen free solution was studied in the range up to 40000 cm^{-1} . The decarboxylation product **2**, carbondioxide **3**, ethylamine **4**, and a new diketone **5** were isolated and identified—Thermolysis of nalidixic acid **1** was studied in the melt and in paraffin oil solution in the absence of oxygen. Besides the decarboxylation product **2**, a dimer was isolated from this reaction. A structure for the dimer is proposed on the basis of massspectral and ^1H NMR-studies. A reaction scheme for the photolysis and thermolysis of **1** is proposed.

Die 1962 von G. Leshner *et al.*¹ synthetisierte 1,8 - Naphthyridin - 1 - äthyl - 1,4 - dihydro - 7 - methyl - 4 - on - 3 - carbonsäure



die unter den Trivialnamen Nalidixinsäure, Negram, Nogram, bekannt ist, entwickelte sich als antibakterieller Wirkstoff mit sehr breitem Anwendungsspektrum.¹⁻³

Es zeigte sich, dass bei der chemotherapeutischen Verwendung von **1** an lichtexponierten Hautstellen Nebenwirkungen auftreten können, die von Brennen und Jucken bis zur bullösen Hautreaktion (Blasenbildung) reichen. Diese Nebenwirkungen wurden von Brehm und Korting⁴ untersucht. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass es sich bei dieser Photodermatose um eine Mischform von phototoxischen und photoallergischen Vorgängen handelt. In der vorliegenden Arbeit wird das photolytische und thermische Verhalten von **1** in vitro untersucht und über erste Ergebnisse berichtet.

Photolyse von **1**

Im Gegensatz zu Brehm und Korting,⁴ die bei Bestrahlungsversuchen keine Veränderung im UV-Spektrum von **1** feststellen konnten, fanden wir, dass **1** in 0.1 n Natronlauge unter Sauerstoffausschluss bei der Bestrahlung mit einer Quecksilberhochdrucklampe unter Verwendung von Quarz- oder Solidexglas als Filter bei Temperaturen von 291 bis 353°K einer Photolyse unterliegt. Diese Photolyse verläuft, wie die Produktanalyse zeigt, äusserst komplex und wird von verschiedenen Variablen wie pH -Wert, Konzentration, Temperatur und Wellenzahl des eingestrahlt Lichts stark beeinflusst. Bei unseren präparativen Photolyseversuchen mit 10^{-2} molarer Lösung von **1** konnten wir aus dem komplexen Reaktionsgemisch neben **1** die Verbindungen **2** bis **5** isolieren:

Struktur der Photolyseprodukte

Die Verbindung **2** ist bekannt.⁵ Ihr Nachweis im Reaktionsgemisch wird durch vergleichende Dünnschichtchromatographie geführt, präparativ wird sie durch säulenchromatographische Trennung isoliert. Eine weitere quantitative Abschätzung ihrer Bildung ist mit Hilfe gelchromatographischer Untersuchungen möglich, bei denen die Verbindungen **2** und **8** als Vergleichssubstanzen eingesetzt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass **2** das Hauptprodukt der Photolyse von **1** ist, während Di- bzw. Oligomere nur in Spuren auftreten.

Die Bildung von Kohlendioxid wird durch Nachweis als Bariumsalz BaCO_3 geführt. Äthylamin **4** konnte unter den mit dem Stickstoffstrom bei der Photolyse von **1** flüchtigen Produkten durch vergleichende gaschromatographische Untersuchungen identifiziert werden.

Das Diketon, das in 1-10%-iger Ausbeute aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden konnte, zeigte im Massenspektrum einen Molekülionenpeak bei $m/e = 204$ (100% Intensität), die Elementaranalyse ergibt die Summenformel $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Ausser **5** sind aus **1** ohne grössere Veränderungen im Molekülgerüst folgende Verbindungen mit dieser Summenformel und der molaren Masse 204 zu konstruieren:

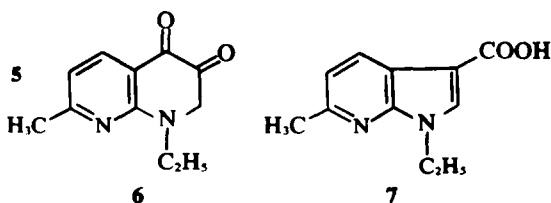


Tabelle 1. Experimentelle δ -Werte (ppm) der Verbindungen **8** und **2**. Die Messungen wurden in Deuteriochloroform als Lösungsmittel mit TMS als internem Standard an einem 60 MHz-Gerät der Fa. Bruker ausgeführt

δ -Werte und Multiplizität der Protonenresonanzsignale in 8	δ -Werte und Multiplizität der Protonenresonanzsignale in 2
a: 7-12; Dublett J = 8 Hz	[a]: 7-12; Dublett J = 8 Hz
b: 8-52; Dublett J = 8 Hz	[b]: 8-53; Dublett J = 8 Hz
c: 1-23; Triplett J = 7 Hz	[n]: 1-43; Triplett J = 7 Hz
d: Multipllett im Bereich der Protonen h, i und m ($\delta = 3.00$ bis 4.23) Aufspaltung 70 Hz	
e: 2-45; Singulett	
o: 2-60; Singulett	[o]: 2-61; Singulett
f: 6-47; Dublett J = 8 Hz	[a]: 7-12; Dublett J = 8 Hz*
g: 7-87; Dublett J = 8 Hz	[b]: 8-53; Dublett J = 8 Hz
h,i: 3-06; Dublett†	
k: 5-25; Triplett J = 5 Hz	
l: 7-13; Singulett	[l]: 7-58; Dublett‡
m: 4-23; Quadruplett J = 7 Hz	[m]: 4-40; Quadruplett J = 7 Hz
n: 1-27; Triplett J = 7 Hz	[n]: 1-43; Triplett J = 7 Hz

*Die Protonen f und g sind gegenüber den Protonen [a] und [b] in **2** durch Fehlen einer Doppelbindung in der rechten Molekülhälfte von **8** diamagnetisch verschoben.

†Berechnung der chemischen Verschiebung der Protonen h, i nach der empirischen Methode von Primas, Arndt, Ernst¹⁵ ergeben $\delta = 3.28$ ppm.

‡Wegen der Nachbarschaft von Proton p in **2** in bildet [l] ein Dublett.

2 mit dem gleichen Buchstaben bezeichnet sind. Wie die Ergebnisse in Tabelle 1 zeigen, tritt eine sehr gute Übereinstimmung sowohl in der Lage als auch in der Multiplizität der Protonenresonanzsignale in **8** und **2** auf.

Bemerkenswert ist die relativ grosse Aufspaltung der Signale der Protonen d (70 Hz). Diese stehen in Nachbarschaft zu einem chiralen C-Atom (*). In einem Racemat tritt dann durch zwei verschieden grosse chemische Verschiebungen und unterschiedliche Kopplungskonstanten eine Aufspaltung in komplexe Signale auf.¹⁴ Zusätzlich sind die beiden Naphthyridinreste in **8** stark rotationsgehindert. Diese Behinderung kann für die Protonen d durch Rotationsisomere verschiedener Energien eine temperaturabhängige unterschiedliche Abschirmung zur Folge haben.†

Diskussion der Photolyse von **1**

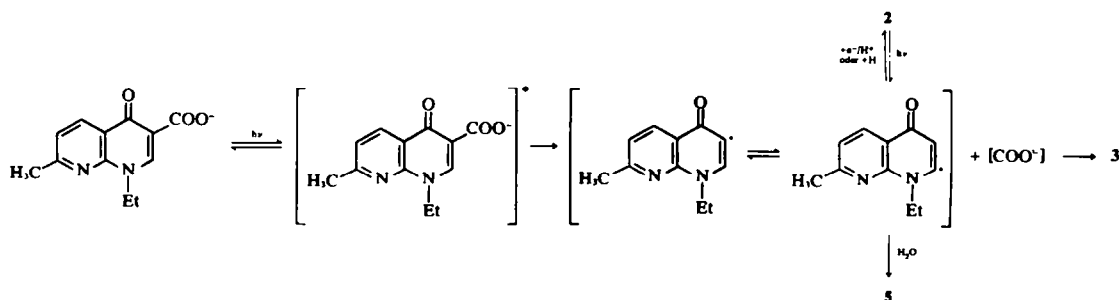
Die photolytische Decarboxylierung von Carbonsäuren hat in den letzten Jahren zunehmend Aufmerksamkeit erregt und war Gegenstand einer Reihe von Arbeiten.¹⁶⁻¹⁹ Die Ergebnisse dieser Arbeiten zeigen, dass selbst bei der

Photolyse einfacher aliphatischer Carbonsäuren durchaus verschiedene Mechanismen wirksam sein können, so dass für die Photolyse von **1**, das ja eine Pyridineinheit und eine chinoide Struktureinheit enthält, noch weit komplexere Reaktionsabläufe zu erwarten sind. Das folgende Reaktionsschema berücksichtigt den experimentellen Befund, dass **2** photochemisch unter den Reaktionsbedingungen der Photolyse von **1** ebenfalls die Verbindung **5** liefert und nimmt eine Radikalzwischenstufe an.

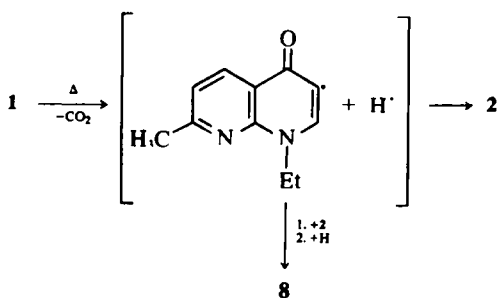
Ein Radikal von analoger Struktur ist bei der Photolyse von 5-Joduracil beobachtet worden,²⁰ und eine 1,2-Wasserstoffverschiebung kann bei Radikalen dieses Typs sehr leicht eintreten,²¹ Allerdings wurde diese Verschiebung beim Uracilradikal²⁰ nicht beobachtet. Das Carbonylradikal bzw. sein Anion sind als Einelektronenreduktionsmittel bekannt.^{18,22} Die Radikalzwischenstufe würde auch zwanglos weitere Reaktionen, die schliesslich zur Spaltung des Molekulargerüsts von **1** führen, erklären. Ob diese oder eine kationische Radikalzwischenstufe, die die Richtung der Wasseraddition unter Bildung von **5** besser erklärt, tatsächlich ein Intermediat bei der Photolyse von **1** und **2** ist, müssen weitere Experimente klären.

Diskussion der Thermolyse von **1**

Die experimentellen Ergebnisse der Thermolyse von **1** deuten ebenfalls auf einen radikalischen Verlauf. Für die Bildung der Verbindungen **2** und **8** bei der Thermolyse



von 1 möchten wir folgendes Reaktionsschema vorschlagen:



Demnach sollte zunächst über eine Radikalzwischenstufe die Verbindung 2 entstehen, die im Verlauf der Reaktion mit dem Radikal zur Verbindung 8 abreagiert. Konsequenterweise sollte 8 beim Erhitzen von 2 auf dieselbe Temperatur nicht entstehen, da die thermische Energie für eine C-H-Bindungsspaltung nicht ausreichen sollte. Tatsächlich kann beim Erhitzen von 2 auf 573°K in Paraffinöl selbst unter Zusatz des Radikalbildners Azo-bis-isobutyronitril (AIBN) dünn-schichtchromatographisch keine Spur 8 nachgewiesen werden. Auffällig ist jedoch, dass ein Radikaldimerisierungsprodukt nicht gefunden wird.

EXPERIMENTELLER TEIL

Geräte

Die Vis-UV-Spektren wurden mit einem Cary 14 Spektralphotometer, die Massenspektren mit einem CH 4 Massenspektrophotographen, die IR-Spektren mit dem Leitz III G IR-Gerät und die NMR-Spektren mit dem Varian A 60 bzw. dem Brucker 60 aufgenommen.

Die dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit der Vario KS Kammer der Firma Camag durchgeführt. Als Detektoren für die Säulen- und Gelchromatographie wurde das Cary 14 Spektralphotometer im Wellenzahlbereich 25000–50000 cm^{-1} sowie ein Differentialrefraktometer der Firma Winopal verwendet. Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden mit dem Autoprep A 705 der Firma Varian (Flammenionisationsdetektor) ausgeführt.

Die Schmelzpunkte sind mit dem Schmelzpunktbestimmungsapparat der Firma Büchi bestimmt; sie sind korrigiert.

Chemikalien und Lösungsmittel

Nalidixinsäure (1) der Firma Winthrop Lab., Fawdon, Newcastle. Die Reinigung erfolgte durch Rekrystallisation aus Eisessig und DMF bis zur Schmelzpunkt Konstanz. Reinheitsüberprüfung durch Dünn-schichtchromatographie und spektrophotometrisch. Bei den Bestrahlungsversuchen wurde ein in einer Quarzapparatur bidestilliertes Wasser und NaOH p.a. der Firma Merck verwendet.

Bestrahlungsapparatur und -methode

Für die Bestrahlungsversuche wurden Photoreaktionsgefäße der Firma Demag mit Gaszu- und -ableitung verwendet. Als Lampe wurde die Quecksilberhochdrucklampe HKP 125 der Firma Philips eingesetzt. Durch die Verwendung von Quarz- bzw. Solidexglas als Lampenkühler kann entweder das gesamte Bandenspektrum der Lampe oder der Teil der Wellenzahl bis 37000 cm^{-1} eingesetzt werden.

Jede Lösung wurde vor der Bestrahlung sorgfältig entgast und mit Reinststickstoff (Restspuren Sauerstoff werden durch das Oxisorb-Gerät der Firma Messer-Griesheim entfernt) gesättigt. Ein Reinststickstoffstrom sorgt während der Bestrahlung für die Durchmischung. Die Bestrahlungsversuche wurden jeweils abgebrochen, wenn die Extinktion im Maximum der grossen Bande von 1 auf 1/3 des Anfangswertes abgefallen war.

1. Nachweis, Isolierung und quantitative Abschätzung von 2

860 mg 1 (3.37 mmol) wurden in 230 ml carbonatfreier 0.1 n NaOH gelöst und bei 353°K unter Verwendung von Solidexglas als Filter 185 h bestrahlt. Nach der Bestrahlung wurde die Lösung von braunen, harzigen Produkten abgetrennt und mit konz. HCl auf einen pH -Wert von 5 eingestellt. Die Lösung wurde dann *i. Vak.* bis zur Trockene eingengt; der Rückstand zunächst mit Benzol, dann mit Äthanol extrahiert. Benzolextrakt: 279 mg gelbe Substanz = 32.4%. Beim Abkühlen fiel ein weisser Niederschlag, der abgetrennt wurde (50 mg 1 = 5.8%). Äthanol-extrakt: 170 mg braune Substanz = 19.8%.

Dünn-schichtchromatographische Analyse: Testsubstanzen: authentisches 1, 2, 5. Adsorbentien: Kieselgel F₂₅₄, Aluminiumoxid F₂₅₄. Entwicklung: Methanol-Chloroform-Ammoniak (25%) (4:1:1), Äthanol. Ergebnisse: Benzolextrakt: 1, 2, 5; unidentifizierte Produkte. Äthanol-extrakt: 1; unidentifizierte Produkte.

2. Säulenchromatographische Isolierung von 2

Säule: 1.5 m Länge, Durchmesser 1 cm. Detektor: Cary 14 mit Durchflusszelle. Substrat: 220 mg Rohprodukt aus dem Benzolextrakt. Adsorbens: Kieselgel 60 (Merck); Eluens: Chloroform-Äthanol (9:1). Ausbeute: 87 mg 2 = 39.5%.

3. Gelchromatographie von 2, 8 und dem Photolyseprodukt

Die Chromatogramme wurden mit einem Gemisch von je 1 mg 2 bzw. 8 und 3 mg eines Äthanol-extraktes von Produkten einer analog durchgeführten Photolyse von 1 erhalten. Säule: Glas, Durchmesser 1.2 cm, Füllhöhe 90 cm. Adsorbens: Merckogel OR-PVA-500 (25 g); Temperatur: 298 K. Eluens: Tetrahydrofuran, Fließgeschwindigkeit: $6 \times 10^{-6} \text{ m}^3/\text{h}$. Detektor: Winopal-Differentialrefraktometer.

4. Nachweis von Kohlendioxid (3)

700 mg 1 (3.01 mmol) wurden in 200 ml carbonatfreier 0.1 n NaOH gelöst und unter analogen Bedingungen der Photolyse unterworfen. Der Stickstoffstrom wurde dabei mit konz. NaOH gewaschen. Nach Abbruch der Reaktion werden 10 ml der Reaktionslösung mit Bariumhydroxidlösung versetzt, der weisse Niederschlag abgetrennt und in einer geeigneten Apparatur mit 2 n HCl erhitzt, wobei das Kohlendioxid in eine mit Bariumhydroxidlösung gefüllte Vorlage übergetrieben wird. Ein weisser Niederschlag von Bariumcarbonat beweist die Existenz von 3.

5. Nachweis von Äthylamin (4)

Bei einer analog durchgeführten Photolyse von 1 werden hinter das Reaktionsgefäß zwei Kühlfallen geschaltet. Kühlfalle 1 (Kühlung Eis/Kochsalzmischung) dient zum Abfangen mitgerissenen Wassers, Kühlfalle 2 (Kühlung: Methanol/Trockeneis) wird mit 10 ml gaschromatographisch reinem Äthanol beschickt.

Gaschromatographische Analyse der Äthanol-lösung: Programm: Nichtlineares Temperaturprogramm, Maximum: 423°K. Säule 1: $10' \times 3/8''$, Aluminium; Chromosorb W (6% KOH); 20% Carbowax 20 M. Säule 2: $20' \times 3/8''$, Aluminium; Chromosorb P AW, 60/80 mesh; 30% Ucon-50-LB 550 X. Testsubstanzen: Äthanol-lösung mit authentischem Äthylamin, Mischung beider Lösungen. Die Auswertung der Chromatogramme beider Säulen beweist die Bildung von 4 bei der Photolyse.

6. Isolierung des Diketons 5 bei der Photolyse von 1

Eine Lösung von 700 mg (3.01 mmol) 1 in 200 ml 0.1 n NaOH wurde unter analogen Bedingungen 34 h mit dem Quarzfilter bestrahlt. Die abgetrennten braunen, harzigen Produkte werden abgetrennt, die Lösung mit Kochsalz gesättigt. Dabei fällt ein weisser Niederschlag (80 mg, 1). Anschliessend wird die Lösung mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *i. Vak.* entfernt. Der verbleibende braune Rückstand wird in heissem Benzol aufgenommen. Beim Abkühlen der Benzollösung kristallisiert 5 in Form gelber Blättchen; nach mehrmaligem Rekrystallisieren aus Benzol schmilzt die Substanz bei 205–206°C. Ausbeute: 8.5 mg = 1.4% d. Th. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (204) Ber. C 64.69%; H 5.92%; N 13.72%; Gef. C 64.93%; H 5.89%; N 13.90%.

7. *Diketon 5 aus 2*

200 mg 2 (1.06 mmol) werden in 150 ml 0.1 n NaOH analog zu 6 der Photolyse unterworfen. Die Aufarbeitung und Isolierung von 5 erfolgt analog. Ausbeute: 14 mg = 6.5% d. Th.

8. *Test der Beständigkeit von 2 unter den Reaktionsbedingungen der Photolyse*

300 mg 2 werden in 100 ml 0.1 n NaOH unter Photolysebedingungen 100 h unter strengem Lichtausschluss gehalten. Die Lösung wird anschliessend mit konz. HCl gegen Phenolphthalein angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der Lösung über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 297 mg Substanz (99% d. Th.), die aufgrund des IR-Spektrenvergleichs, des Mischungsschmelzpunktes und der vergleichenden Dünnschichtchromatographie (Bedingungen vergl. 10. a) unverändertes 2 darstellt.

9. *Enolreaktion von 5*

Eine sehr verdünnte, salzsaure Lösung von 5 wird mit Eisen(III)-chloridlösung versetzt, wobei eine intensive Blaufärbung eintritt. Die Verbindungen 1 und 2 zeigen unter diesen Bedingungen keine Farbreaktion.

10. *Thermische Decarboxylierung von 1*

**Thermische Decarboxylierung in Schmelze.* Jeweils 30 mg 1 werden unter Reinststickstoffatmosphäre auf Temperaturen von 523 bis 563°K erhitzt. Dabei wird eine intensive Rotfärbung der Schmelze beobachtet. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch gepulvert und dünn-schichtchromatographisch untersucht. Adsorbens: Kieselgel F_{254} (Merck); Entwicklung: Methanol-Chloroform-Ammoniak (25%) (4:1:1), Äthanol.

Ergebnis: Hauptbestandteil: unumgesetztes 1; Nebenbestandteile: 2, 8, unidentifizierte Produkte.

Eine semiquantitative Auswertung brachte folgende Abschätzung der Ausbeuten an 2 bei den verschiedenen Temperaturen: 523°K 5%; 543°K 5%; 573°K 10%.

**Thermische Decarboxylierung in Paraffinöl.* 10 ml reines Paraffinöl (Fraktion K_p : 190–210°C/0.6 Torr) werden unter Reinststickstoff auf 573°K erhitzt. Innerhalb von 2 min, werden unter Rühren 1 g (4.31 mmol) 1 portionsweise zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung rotviolett verfärbt. Nach 5 min lässt man abkühlen, wobei ein braunes Öl ausfällt. Die Ausfällung wird durch Zugabe von 50 ml Petroläther vervollständigt. Der öligzäh Niederschlag wird nach längerem Verreiben mit Petroläther fest. Rohausbeute: 650 mg = 80.2% d. Th. Säulenchromatographische Trennung: Säule: Glas, Durchmesser 1.5 cm, Füllhöhe 50 cm. 60 g Kieselgel 60 (Merck). Detektor: Cary 14 mit Durchflussküvette.

Ergebnis: Eluens: Äther; Fraktion 1: 6.5 mg = 1%; tiefgelbe Substanz unidentifiziert; Fraktion 2: 178 mg = 27% gelbe Substanz unidentifiziert; Fraktion 3: 324 mg = 50% farblose Substanz 2. Identifizierung von 2: Vergleich der IR-UV-NMR- und Massenspektren, Schmelzpunkt und Schmelzpunkt des Pikrats nach Lit. 5.

Charakterisierung der Verbindung 8. Mehrmalige Rekrystallisation aus Benzin liefert die bei der säulenchromatographischen Trennung des Rohprodukts erhaltene Verbindung 8 analysenrein.

F_p : 173°C; $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ (376) Ber. C 70.21%; H 6.38%; N 14.89%; Gef. C 70.22%; H 6.45%; N 14.65%. Dünnschichtchromatographische Analyse: Adsorbens: Kieselgel F_{254} , Aluminiumoxid F_{254} (Merck); Entwicklung: Äthanol/Aceton (1:1).

11. *Thermisches Verhalten von 2.*

188 mg 2 (1 mmol) werden in 5 ml Paraffinöl (vergl. 10. b) bei 573°K gelöst und anschliessend mit 100 mg Azo-bisisobutyronitril (AIBN) versetzt. Man belässt die Lösung noch 5 min bei 573°K und fällt nach dem Abkühlen die Substanz durch Zugabe von Petroläther. Das Rohprodukt wird nach dem Abfiltrieren und Trocknen dünn-schichtchromatographisch untersucht (Bedingungen vergl. 10. b). Testsubstanzen: 2, 8. Ergebnis: Die Verbindung 8 wurde bei der Reaktion nicht gebildet.

LITERATUR

- ¹G. Lesher, E. Froelich, M. Gruett, J. Bailey und R. Brundage, *J. Med. Pharm. Chem.* **5**, 1063 (1962).
- ²W. Deitz, J. Bailey und E. Froelich, *Antimicrobial Agents Chemotherapy* **583** (1963).
- ³H. Sarkar, P. Bamerjee und M. Basa, *Bull. Inst. Post Grad. Med. Educ. Res.* **10** (3), 120 (1968).
- ⁴G. Brehm und G. Korting, *Med. Welt* **21** (N.F.), 423 (1970).
- ⁵G. Dondi und M. Di Marco, *Bull. Chim. Farm.* **105**, 481 (1966).
- ⁶R. S. Rasmussen, D. D. Tunnicliff und R. R. Brattain, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1068 (1949).
- ⁷J. N. Murell, *Die Elektronenspektren organischer Moleküle*; B.I. Band 250, 250a, S. 189 (1967).
- ⁸H. E. Ungnade, *Organic Electronic Spectra*, Vol. II, 1953–55, S. 152. Interscience, New York.
- ⁹H. Staudinger, W. Kern und H. Kämmerer, *Anleitung zur organisch-qualitativen Analyse*. S. 122, 123 Springer Verlag (1968).
- ¹⁰B. Huber, Diplomarbeit Mainz (1971).
- ¹¹R. B. Woodward und R. Hoffmann, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **8**, 781 (1969).
- ¹²M. N. Khattak und S. Y. Wang, *Tetrahedron* **28**, 945 (1972) (dort weitere Literatur).
- ¹³E. Fahr, G. Fürst, P. Maul und H. Wieser, *Z. Naturforsch.* **27b**, (12), 1475 (1972).
- ¹⁴H. Suhr, *Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*; Berlin, S. 42–45 (1965).
- ¹⁵Primas, Arndt, Ernst in: H. Strehlow, *Magnetische Kernresonanz und chemische Struktur*, Dr. D. Steinkopff Verlag, Darmstadt, S. 30ff (1968).
- ¹⁶Y. Maki und M. Suzuki, *Chem. Commun.* 117 (1971).
- ¹⁷I. H. Leaver und G. C. Ramsay, *Tetrahedron Letters* 2507 (1970).
- ¹⁸Th. O. Meiggs und S. I. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1989 (1972).
- ¹⁹J. F. Biellmann, H. J. Callot und W. R. Pilgrim, *Tetrahedron* **28**, 5911 (1972).
- ²⁰E. Gilbert und G. Wagner, *Z. Naturforsch.* **26b**, 209 (1971); E. Gilbert und G. Wagner, *Ibid.* **27b**, 644 (1972).
- ²¹R. W. Alder, R. Baker und J. M. Brown, *Mechanism in Organic Chemistry*, S. 266 ff Wiley, New York (1971).
- ²²N. H. Anderson, A. J. Dobbs, D. J. Edge, R. O. C. Norman und P. R. West, *J. Chem. Soc. (B)*, 1004 (1971).