

Aminierungen

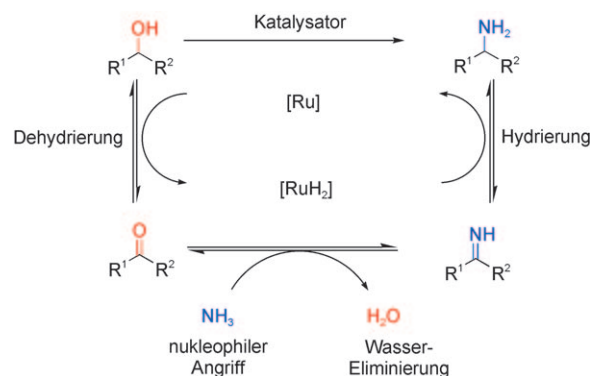
Eine effiziente und allgemeine Synthese primärer Amine durch Ruthenium-katalysierte Aminierung sekundärer Alkohole mit Ammoniak**

Sebastian Imm, Sebastian Bähn, Lorenz Neubert, Helfried Neumann und Matthias Beller*

Amine sind von großer Bedeutung in der Groß- und Feinchemie als Bausteine für Polymere und Farbstoffe, aber auch für die Synthese von Wirkstoffen und Agrochemikalien.^[1] Daneben sind Aminogruppen in zahlreichen Naturstoffen wie Alkaloiden, Aminosäuren und Nukleotiden enthalten. Besonders primäre Amine sind wichtige Zwischenprodukte für weitere Derivatisierungsreaktionen. Obwohl bereits zahlreiche Verfahren bekannt sind, z. B. die Reduktion von Nitroverbindungen und Nitrilen, bleibt die Entwicklung neuer Herstellungsmethoden für primäre Amine ein aktuelles Forschungsgebiet.^[2]

Das bedeutendste Syntheseverfahren für aliphatische primäre Amine, sowohl in der Industrie als auch in akademischen Laboratorien, ist die reduktive Aminierung entsprechender Carbonylverbindungen. Daneben wird die heterogenkatalysierte Aminierung von Alkoholen mit Ammoniak in der Industrie im Tausend-Tonnen-Maßstab durchgeführt. Beide Reaktionen sind atomeffizient, und das einzige Nebenprodukt ist Wasser.^[3] Aufgrund der begrenzten Aktivität von Heterogenkatalysatoren werden allerdings drastische Reaktionsbedingungen ($> 200^\circ\text{C}$) benötigt, und die Chemo- und Regioselektivität ist schwer zu steuern. Folglich ist auch die Substratbreite der Reaktionen bis dato begrenzt.

Die ersten homogenkatalysierten Aminierungen von Alkoholen mit primären und sekundären Aminen in Gegenwart von Ruthenium-Komplexen wurden schon 1981 von Grigg^[4] und Watanabe^[5] beschrieben. Seitdem wurden viele Anwendungen vorwiegend mit Ruthenium- oder Iridium-Komplexen realisiert.^[6] Aktuelle Beispiele stammen aus den Gruppen von Williams,^[7] Fujita^[8] und Kempe^[9] sowie von uns.^[10] Diese Reaktionen beruhen auf der „borrowing hydrogen“-Methode,^[11] die auch als „Wasserstoff-Autotransfer“^[12] bekannt ist. Dabei wird der Alkohol in situ zum Aldehyd oder Keton dehydriert. Anschließend führen die Kondensation mit dem Amin und die darauf folgende Rehydrierung zu dem gewünschten Produkt (Schema 1). Der für den abschließen-

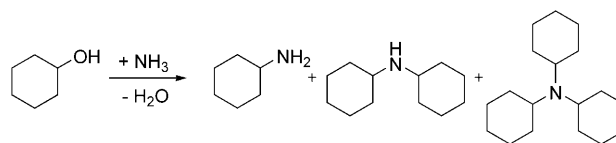


Schema 1. Ruthenium-katalysierte Aminierung sekundärer Alkohole mit Ammoniak.

den Hydrierungsschritt benötigte Wasserstoff wird vollständig bei der Dehydrierung des Alkohols im ersten Reaktionsschritt erzeugt, sodass kein zusätzlicher Wasserstoff notwendig ist.

Trotz der Bedeutung primärer Amine wurde die selektive Aminierung von Alkoholen zu primären Aminen bis heute nur von der Gruppe von Milstein beschrieben.^[13] Ihnen gelang es in Gegenwart eines definierten Ruthenium-PNP-Pinzenkomplexes, verschiedene primäre Alkohole in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten zu den entsprechenden Aminen umzusetzen. Allerdings wurde keine Aminierung sekundärer Alkohole beschrieben.

Aufgrund unseres Interesses an neuen Anwendungen der „borrowing hydrogen“-Methode für Alkylierungen mit Alkoholen^[14] und Aminen,^[15] untersuchten wir die direkte Aminierung sekundärer Alkohole mit Ammoniak. Unseres Wissens wurde eine solche Reaktion bisher nicht beschrieben.^[16] Als Modellreaktion wählten wir zunächst die Aminierung von Cyclohexanol mit Ammoniak. Grundsätzlich kann diese Reaktion zum primären, sekundären und tertiären Amin führen (Schema 2), wobei das Ziel die chemoselektive Synthese des primärenamins ist. Aufgrund der höheren Nukleophilie sind primäre Amine im Allgemeinen reaktiver



Schema 2. Mögliche Produkte der Aminierung von Cyclohexanol.

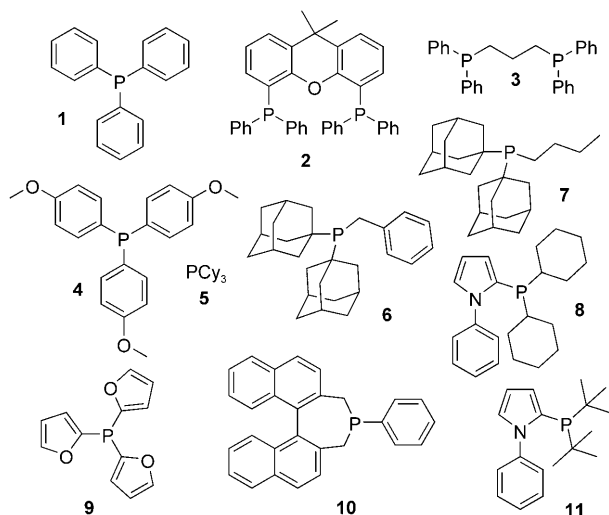
[*] S. Imm, S. Bähn, L. Neubert, Dr. H. Neumann, Prof. Dr. M. Beller
Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock e.V.
Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)
Fax: (+49) 381-1281-51113
E-Mail: matthias.beller@catalysis.de
Homepage: <http://www.catalysis.de>

[**] Diese Arbeit wurde gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Preis).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201002576> zu finden.

als Ammoniak, was wiederum die Bildung von sekundären und tertiären Aminen begünstigt.

In der Vergangenheit konnten wir zeigen, dass Kombinationen aus $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und verschiedenen Phosphanliganden aktive Katalysatoren für die Aminierung von Alkoholen bilden.^[17] Daher testeten wir diese Katalysatorvorstufe in Gegenwart von 23 verschiedenen Liganden^[18] in der Modellreaktion. Die meisten Katalysatorsysteme wurden bei



130 °C zersetzt und lieferten unbefriedigende Ergebnisse (< 5 % Cyclohexylamin). Typische ein- und zweizählige Arylphosphane wie Triphenylphosphan (**1**), Xantphos^[19] (4,5-Bis(diphenylphosphanyl)-9,9-dimethylxanthen; **2**), 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan (**3**) und Tris(4-methoxyphenyl)phosphan (**4**) zeigten keine Aktivität (< 5 % Cyclohexylamin), während elektronenreichere Phosphane wie Tricyclohexylphosphan (**5**), Benzylidi-1-adamantylphosphan (**6**) und *n*-Butylidi-1-adamantylphosphan (**7**) aktiver waren (10–20 % Cyclohexylamin). Von allen getesteten Liganden zeigte CataCXium PCy (2-(Dicyclohexylphosphanyl)-1-phenyl-1*H*-pyrrol (**8**)) die höchste Reaktivität und führte zu einer Ausbeute an Cyclohexylamin von 30 %.

In Gegenwart des Katalysatorsystems $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]/\text{CataCXium PCy}$ wurde im Folgenden der Einfluss kritischer Reaktionsparameter genauer untersucht. Die Konzentration des Ammoniaks sollte dabei einen signifikanten Einfluss auf die Chemo Selektivität der Umsetzung haben.

Unter den getesteten Lösungsmitteln wurden die besten Ergebnisse mit Diglyme und *tert*-Amylalkohol erzielt (Tabelle 1, Nr. 4 und 5). Die Unterschiede zwischen Ausbeuten und Umsätzen sind durch die Bildung des entsprechenden Ketons und des primären und sekundären Imins zu begründen. Die Verwendung von Heptan, Toluol und Tetrahydrofuran (THF) führte zu geringeren Selektivitäten bezüglich des primären Amins (Tabelle 1, Nr. 1–3). Für weitere Experimente wurde daher *tert*-Amylalkohol gewählt, da dieser leicht von den Produkten entfernt werden kann. Wasser, das bei der Reaktion gebildet wird, hat einen negativen Einfluss auf den Umsatz (Tabelle 1, Nr. 5 und 6). Dies bestätigt den vermu-

Tabelle 1: Aminierung von Cyclohexanol mit Ammoniak in verschiedenen Lösungsmitteln.^[a]

$\text{Cyclohexanol} + \text{NH}_3 \xrightarrow[\text{CataCXium PCy}]{[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]}$					
Nr.	Lösungsmittel	m_{NH_3} [g]	$U^{[b]}$ [%]	$A_{\text{prim.}}^{[b]}$ [%]	$A_{\text{sec.}}^{[b]}$ [%]
1	Heptan	0.2	68	36	26
2	Toluol	0.2	72	36	20
3	THF	0.2	62	30	24
4	Diglyme	0.2	62	49	11
5	<i>t</i> -Amylalkohol	0.2	66	46	13
6 ^[c]	<i>t</i> -Amylalkohol	0.2	50	35	7
7 ^[d]	<i>t</i> -Amylalkohol	0.2	79	44	25
8 ^[e]	<i>t</i> -Amylalkohol	0.2	80	48	23
9 ^[e]	<i>t</i> -Amylalkohol	0.3	78	52	18
10 ^[e]	<i>t</i> -Amylalkohol	0.6	79	55	14
11 ^[e]	<i>t</i> -Amylalkohol	1.0	80	66	4
12 ^[d,e]	<i>t</i> -Amylalkohol	0.3	93	65	20
13 ^[d,e]	<i>t</i> -Amylalkohol	0.6	95	87	5



























[a] Reaktionsbedingungen: 1 mmol Cyclohexanol, 0.2 g = 6 bar Ammoniak bei Raumtemperatur, 0.02 mmol $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, 0.06 mmol CataCXium PCy, 140 °C, 20 h. [b] Umsatz und Ausbeute wurden durch GC-Analyse mit Hexadecan als internem Standard bestimmt. Umsatz und Ausbeute beziehen sich auf Cyclohexanol. [c] Zusatz von 20 μL H_2O . [d] Molekularsieb war über der Reaktionsmischung angebracht. [e] 150 °C.

teten Reaktionsmechanismus. Anscheinend führt eine höhere Wasserkonzentration zu einer verstärkten Hydrolyse des Imins zum Keton, das wiederum durch den Katalysator hydriert werden kann. Daher reduzierten wir die Wasserkonzentration in der Reaktionslösung durch Zusatz von Molekularsieben, die in einem Teflonkorb über der Reaktionsmischung aufgehängt wurden (Tabelle 1, Nr. 5 und 7). So konnte der Umsatz auf 79 % gesteigert werden, wobei jedoch eine signifikante Menge an Dicyclohexylamin gebildet wird. Der Umsatz wurde auch durch höhere Temperaturen (150 °C) gesteigert, aber auch hier entstanden größere Mengen an Dicyclohexylamin (Tabelle 1, Nr. 5 und 8). Um die Bildung des sekundären Amins zurückzudrängen, erhöhten wir weiterhin die Ammoniak-Konzentration. Ohne Molekularsieb wurden leicht erhöhte Ausbeuten an primärem Amin erzielt (Tabelle 1, Nr. 8–11), und in Gegenwart von Molekularsieben wurde sogar ein Umsatz von 95 % erreicht, und die Ausbeute erhöhte sich auf 87 % (Tabelle 1, Nr. 13)! Interessanterweise beeinflusst die Ammoniakmenge nicht den Umsatz des Alkohols.

Um die allgemeine Anwendbarkeit des $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]/\text{CataCXium PCy}$ -Katalysatorsystems für diese Reaktion und die Substratbreite des Prozesses zu demonstrieren, wurden diverse sekundäre Alkohole eingesetzt. Die Experimente wurden in Gegenwart von 2 Mol-% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, 6 Mol-% CataCXium PCy und Molekularsieben mit 1 mmol Alkohol in 1 mL *tert*-Amylalkohol bei 150 °C durchgeführt. Wie Tabelle 2 zeigt, reagieren verschiedene sekundäre Alkohole mit Ammoniak zu den gewünschten Produkten in guten bis hervorragenden Ausbeuten.

In den meisten Fällen führte die Verwendung von 0.6 g Ammoniak zur Bildung signifikanter Mengen an Keton. Daher wurde die Ammoniakmenge auf 1 g erhöht (Tabelle 2,

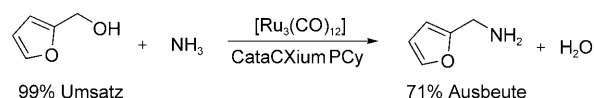
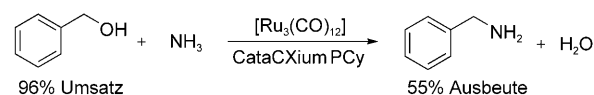
Tabelle 2: Aminierung verschiedener Alkohole mit Ammoniak.^[a]

$\text{R}^1\text{CH}(\text{OH})\text{R}^2 + \text{NH}_3 \xrightarrow[\text{CataCXium PCy}]{[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]} \text{R}^1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{R}^2 + \text{H}_2\text{O}$				
Nr.	Alkohol	Produkt	U ^[b] [%]	A ^[b] [%]
1 ^[c]			100	69
2 ^[c]			95	87
3			100	82
4 ^[c]			46	45
5 ^[c,e]			94	91 (86)
6			94	76
7			82	58
8			85	76
9			95	62
10			99	82
11			94	93
12 ^[c,d]			87	77
13 ^[c,d]			95	92

[a] Reaktionsbedingungen: 1 mmol Alkohol, 1 g Ammoniak, 0.02 mmol $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, 0.06 mmol CataCXium PCy in Bezug auf den Alkohol, 150 °C, 20 h. [b] Umsatz und Ausbeute wurden durch GC-Analyse mit Hexadecan als internem Standard bestimmt. Umsatz und Ausbeute beziehen sich auf den Alkohol. Ausbeuten an isolierten Produkten in Klammern. [c] 0.6 g NH_3 . [d] 160 °C. [e] 170 °C.

Nr. 3 und 6–11), um den nukleophilen Angriff auf das Keton zu fördern (Schema 2). Wir vermuten, dass dies der begrenzte Schritt der Reaktion ist. Ausbeuten über 90 % wurden bei der Verwendung von 1-Dimethylamino-2-propanol (Tabelle 2, Nr. 11), 2-Adamantanol und 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ol erhalten (Tabelle 2, Nr. 5 und 13). Im Fall des sterisch gehinderten Substrats 2-Adamantanol musste die Reaktion bei höheren Temperaturen durchgeführt werden (Tabelle 2, Nr. 4 und 5). Auch unter diesen Bedingungen blieb das katalytische System aber stabil, und die Selektivität für das primäre Amin war sehr hoch. Sowohl cyclische als auch acyclische sekundäre Alkohole wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den primären Aminen umgesetzt. Interessanterweise führte die Reaktion von 1-Phenyl-2-propanol zu 1-Phenyl-2-propylamin, das als Wirkstoff in der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung eingesetzt wird.^[20]

Abschließend wurden auch einige primäre Benzylalkohole als Substrat ohne weitere Optimierung eingesetzt. Wie in Schema 3 gezeigt, ergaben Benzylalkohol und Furfurylalko-


Schema 3. Aminierung primärer Benzylalkohole mit Ammoniak (Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 2, Fußnote [a]).

hol die entsprechenden primären Amine als Hauptprodukte in moderaten bis guten Ausbeuten.

Zusammenfassend haben wir die erste homogenkatalysierte Aminierung von sekundären Alkoholen mit Ammoniak zu primären Aminen entwickelt. Diese neuartige atomefiziente und selektive Aminierungsmethode benötigt den kommerziell erhältlichen $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ /CataCXium PCy-Katalysator und eine Ammoniakatmosphäre, aber keine zusätzlichen Wasserstoffquellen. Zahlreiche unterschiedliche sekundäre Alkohole, und auch primäre Benzylalkohole, wurden in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten umgesetzt. Wir sind davon überzeugt, dass die Methode für die Synthese vieler interessanter Aminbausteine nutzbar ist.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die Synthese von 2-Adamantylamin: In einem Stahlrohr (50 mL) wurden unter Argonatmosphäre $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (12.8 mg; 0.02 mmol), CataCXium PCy (20.4 mg; 0.06 mmol) und 2-Adamantanol (152 mg; 1 mmol) in *tert*-Amylalkohol (1 mL) gelöst. Dann wurde das Druckrohr geschlossen und in Trockeneis gekühlt, um Ammoniak (0.6 g) einzukondensieren. Nach 20 h bei 170 °C unter Rückfluss wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abgetrennt, und der Rest wurde in Methanol gelöst. Die Lösung wurde anschließend auf eine Isolute-SCX-2-Säule (2 g/15 mL, Biotage) gegeben, die das Amin zurückhielt, während der Alkohol hindurchlief. Danach wurde die Säule mit Methanol gewaschen, und das Produkt wurde schrittweise mit einer methanolischen Ammoniaklösung (7 N) eluiert. Nach dem Abtrennen von Methanol unter Vakuum verblieb 2-Adamantylamin als schwach gelber Feststoff (130 mg, 86 %).

Eingegangen am 29. April 2010

Online veröffentlicht am 2. August 2010

Stichwörter: Alkohole · Amine · Ammoniak · Homogene Katalyse · Ruthenium

- [1] a) H. A. Wittcoff, B. G. Reuben, J. S. Plotkin in *Industrial Organic Chemicals*, 2. Aufl., Wiley-Interscience, New York, **2004**; b) J. F. Hartwig in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: E.-I. Negishi), Wiley-Interscience, New York, **2002**, S. 1051.
- [2] Ausgewählte aktuelle Beispiele: a) P. W. Roesky, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4988–4991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4892–4894; b) K. Krüger, A. Tillack, M. Beller, *ChemSusChem* **2009**, 2, 715–719; c) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795–3892; d) O. Y. Lee, K. L. Law, C. Y. Ho, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8829–8837; e) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Dalton Trans.* **2007**, 5105–5118.

- [3] S. A. Lawrence in *Amines: Synthesis, Properties, and Applications*, Cambridge University, Cambridge **2004**.
- [4] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 611–612.
- [5] Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2667–2670.
- [6] a) K.-i. Fujita, Z. Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2687–2690; b) R. A. T. M. Abbenhuis, J. Boersma, G. v. Koten, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4282–4290; c) Y. Watanabe, Y. Morisaki, T. Kondo, T. Mitsodu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4214–4218; d) N. Tanaka, M. Hatanaka, Y. Watanabe, *Chem. Lett.* **1992**, 575–578; e) S. C. Shim, C. H. Doh, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1990**, 11, 45–49.
- [7] a) O. Saidi, A. J. Blacker, M. M. Farah, S. P. Marsden, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1541–1543; b) O. Saidi, A. J. Blacker, M. M. Farah, S. P. Marsden, J. M. J. Williams, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7511–7514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7375–7378; c) M. H. S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1766–1774; d) G. W. Lamb, A. J. A. Watson, K. E. Jolley, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3374–3377.
- [8] a) R. Yamaguchi, Z. Mingwen, S. Kawagoe, C. Asai, K.-i. Fujita, *Synthesis* **2009**, 1220–1223; b) R. Yamaguchi, S. Kawagoe, C. Asai, K.-i. Fujita, *Org. Lett.* **2008**, 10, 181–184; c) K.-i. Fujita, Y. Enoki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1943–1954.
- [9] a) B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3790–3799; b) B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2903–2911; c) B. Blank, M. Madalska, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 749–758.
- [10] a) S. Bähn, A. Tillack, S. Imm, K. Mevius, D. Michalik, D. Hollmann, L. Neubert, M. Beller, *ChemSusChem* **2009**, 2, 551–557; b) D. Hollmann, A. Tillack, D. Michalik, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 403–410; c) S. Bähn, D. Hollmann, A. Tillack, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2099–2103.
- [11] Übersichten zur „borrowing hydrogen“-Methode: a) G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 681–703; b) T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 753–762; c) G. W. Lamb, J. M. J. Williams, *Chim. Oggi* **2008**, 26, 17–19; d) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1555–1575.
- [12] a) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1611–1641; b) G. Guillena, D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2410–2416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2358–2364.
- [13] C. Gunanathan, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8789–8792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8661–8664.
- [14] S. Bähn, S. Imm, K. Mevius, L. Neubert, A. Tillack, J. M. J. Williams, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3590–3593.
- [15] a) S. Imm, S. Bähn, A. Tillack, K. Mevius, L. Neubert, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2705–2709; b) D. Hollmann, S. Bähn, A. Tillack, R. Parton, R. Altink, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5742–5745; c) D. Hollmann, S. Bähn, A. Tillack, M. Beller, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8440–8444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8291–8294.
- [16] Während des Schreibens dieses Manuskriptes wurden wir von Prof. Dr. Dieter Vogt, Universität Eindhoven, darüber informiert, dass er parallel zu unseren Untersuchungen mit seinen Mitarbeitern ein ähnliches System entwickelt hat (D. Pinggen, C. Müller, D. Vogt, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8307–8310; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8130–8133). Wir danken Prof. Vogt für diese Information und weitere wertvolle Kommentare zu diesem Thema.
- [17] a) A. Tillack, D. Hollmann, D. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8881–8885; b) A. Tillack, D. Hollmann, K. Mevius, D. Michalik, S. Bähn, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4745–4750.
- [18] Eine komplette Liste der getesteten Liganden findet sich in den Hintergrundinformationen.
- [19] S. J. Pridmore, P. A. Slatford, A. Daniel, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5115–5120.
- [20] S. Nobles in *Delmar's Drug Reference for Health Care Professionals*, Delmar, **2001**, S. 174.