

CIS-N-STYRYL-AMINOACYL-VERBINDUNGEN¹

H. MÖHRLE und R. KILIAN

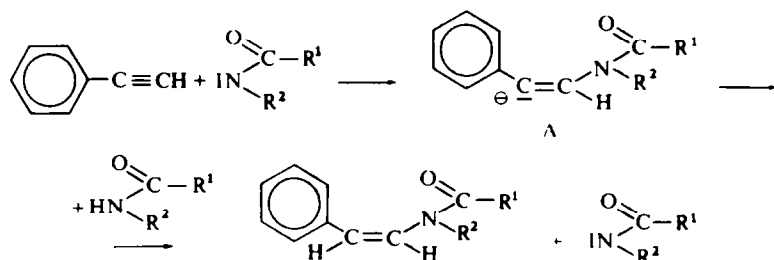
Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Tübingen

(Received in Germany 8 August 1969; Received in the UK for publication 18 August 1969)

Zusammenfassung—Die Darstellung von *cis*-N-Styryl-aminoacyl-Verbindungen durch kontrollierte Addition der Lactame bzw. Amide an Phenylacetylen wird beschrieben. Die isolierten Verbindungen werden durch ihre physikalisch-chemischen Konstanten sowie durch ihr spektrales Verhalten charakterisiert.

Abstract—The preparation of *cis*-N-styryl-aminoacyl compounds by controlled addition of lactams and amides respectively to phenylacetylene is described. The isolated substances are characterized by physical-chemical constants and spectral behaviour.

Bei der Umsetzung von Phenylacetylen mit entsprechenden Lactamen in apolaren Lösungsmitteln nach Ziegenbein und Franke² konnten lediglich in zwei Fällen, nämlich beim N-Styryl- ω - δ -natholactam und beim N-Styryl- ϵ -caprolactam *cis*-Derivate isoliert werden. Bei der entsprechenden Reaktion mit Piperidon wurde von Möhrle³ ebenfalls nur die *trans* Verbindung erhalten. Auch das von Reppe beschriebene *cis*-N-Styryl-pyrrolidon⁴ konnte bei der genauen Nacharbeitung der Reppe'schen Vorschrift durch Ziegenbein und Franke² nicht gewonnen werden, denn es entstand nur das *trans* Isomer



Im allgemeinen wird für die Reaktion eine nucleophile *trans*-Addition angenommen.^{5,6} Im Übergangszustand versuchen das Anion des Lactams und das freie Elektronenpaar am olefinischen C-Atom, sich so weit wie möglich voneinander zu entfernen. Das Proton, das sich an die Verbindung A addiert, tritt daher in *trans*-Stellung zur Lactamgruppe ein. Es spaltet sich von einem Lactam-Molekül ab, welches hierbei wiederum in ein Anion übergeht und sich so an Phenylacetylen addieren kann. Es genügt daher durch Basenkatalyse nur einen Teil der Lactam-Moleküle in die anionische Form überzuführen.

Unter der Voraussetzung, dass dieser Mechanismus strenge Gültigkeit besitzt, sind also die *trans*-Isomere sekundäre Umlagerungsprodukte, die sich während der Reaktion bzw. bei der Aufarbeitung bilden.

Dies wurde indirekt bestätigt durch Pyrolysen entsprechender Ester⁷ bei denen

gaschromatographisch jeweils auch die Existenz des *cis*-Olefins nachgewiesen werden konnte.

Offensichtlich ist also die rasche *cis-trans*-Isomerisierung für das Verschwinden der *cis*-Form bei der Additionsreaktion verantwortlich, wobei nicht so sehr die Höhe der Temperatur als vielmehr der Zeitfaktor die entscheidende Rolle spielt. In der Zwischenzeit ist Hoffmann und Eicken⁸ die photochemische Isomerisierung einiger *trans*-Styryllactame bzw. -amide gelungen, was uns zur Mitteilung unserer Ergebnisse veranlasst.

Wir versuchten für die Phenylacetylen-Additions-Reaktion Bedingungen zu finden, bei denen die Addition schon in einem relativ günstigen Ausmass stattfindet, während die *cis-trans*-Isomerisierung noch möglichst wenig in Erscheinung tritt. Die Umsetzung wurde dünnschichtchromatographisch kontrolliert und die Bedingungen mussten—im Gegensatz zur Herstellung von *trans*-Isomeren, wo schematisch gearbeitet werden konnte—jeweils der unterschiedlichen Nucleophilie der Lactam-Anionen und der stark differierenden Tendenz der Olefine zur *cis-trans*-Umlagerung angepasst werden.

Als vorteilhaft erwies sich die Additionsreaktion in Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel und mit Natriumhydrid als Base durchzuführen, da die Temperatur vergleichsweise niedriger wie bei Ziegenbein und Franke gehalten werden konnte. Dennoch ergaben sich je nach Nucleophilie der Amid- bzw. Lactam-Anionen starke Unterschiede in den Reaktionsbedingungen.

cis-N-Methyl-N-styryl-acetamid wies die geringste Stabilität auf. Bei einer Reaktionstemperatur von 70° lagen nach ca. 2½ Std. etwa 70% des Olefins in der *trans*-Konfiguration vor. Nach grober Vortrennung durch Destillation gelang es lediglich durch Kristallisation bei niedriger Temperatur das *cis*-Derivat rein zu gewinnen, wobei die Ausbeute sehr schlecht war.

cis-N-Styryl-piperidon erwies sich auch als relativ labil, während die Verhältnisse bei *cis*-N-Styryl-pyrrolidon etwas günstiger waren. Aufgrund des von Reppe angegebenen Schmelzpunkts von 61–62° zu urteilen, könnte das Reppe'sche Produkt, das "schwach gelbe Kristalle" darstellen sollte, ein unreines *cis*-Isomer gewesen sein. Indessen sind die publizierten Darstellungsbedingungen, achtsündiges Erhitzen von Phenylacetylen, Pyrrolidon-Kalium und Pyrrolidon-(2) im Bombenrohr auf 170° sicherlich falsch angegeben,⁴ sonst wäre die Nacharbeitung der Vorschrift gelungen.

Beim Caprolactam erfolgt die Anlagerung an Phenylacetylen relativ rasch. Morpholinon erfordert eine Erhöhung der Reaktionstemperatur. Bei noch weiter verminderter Nucleophilie von Acetanilid tritt hier erst bei 110° eine nachweisbare Addition ein. Überraschenderweise besteht dabei—auch bei dieser hohen Temperatur, die bei anderen *cis*-Isomeren eine sehr rasche Umlagerung bewirkt hätte—nur eine sehr geringe Tendenz zur *cis-trans*-Isomerisierung. Erst im Destillationsrückstand konnte das *trans*-Olefin deutlich nachgewiesen werden.

Die Zuordnung der Isomere ergibt sich eindeutig aufgrund der Kopplungskonstanten der Olefinprotonen im NMR-Spektrum. Als Beispiel zeigen die Abb. 1 u. 2 die NMR-Spektren der N-Styrylpiperidon-(2)-Isomere.

Eine Zuordnung der reinen *cis* oder *trans* Isomere ist auch durch die UV-Spektren möglich, wobei eine Kontrolle der Reinheit dünnschichtchromatographisch durchgeführt werden kann.

Die Absorption wird durch zwei Effekte bestimmt, einerseits durch die Amid-Mesomerie, andererseits durch die Mesomerie des freien Elektronenpaares am Stickstoff; mit der $C=C$ -Bindung und über dies mit dem Phenylring.

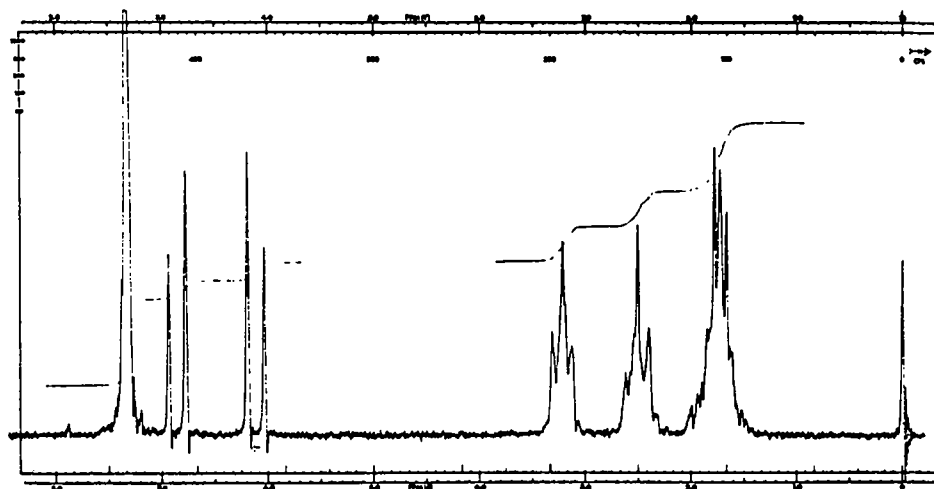


ABB. 1 NMR-Spektrum von *cis*-N-Styryl-piperidin-(2).

Der zweitgenannte Faktor hängt deutlich davon ab, ob die $C=C$ -Bindung in *trans*- oder *cis*-Stellung substituiert ist: Bei *trans*-Stellung ist die $N-C=C$ -Mesomerie voll ausgebildet und zwar auf Kosten der Mesomerie zwischen N und $C=O$.

Bei den *cis*-Isomeren ist jedoch die $N-C=C$ -Mesomerie etwas schwächer ausgebildet, während dementsprechend die $N-C=O$ -Mesomerie zunimmt. In Übereinstimmung mit diesen Überlegungen ist die Lage der Maxima bei den *trans*-Isomeren annähernd gleich. Die geringe hypsochrome Verschiebung bei *trans*-N-Methyl-N-styryl-acetamid lässt sich auf die beiden Methylgruppen zurückführen, die eine gewisse sterische Hinderung bei der Einnahme der coplanaren Lage der

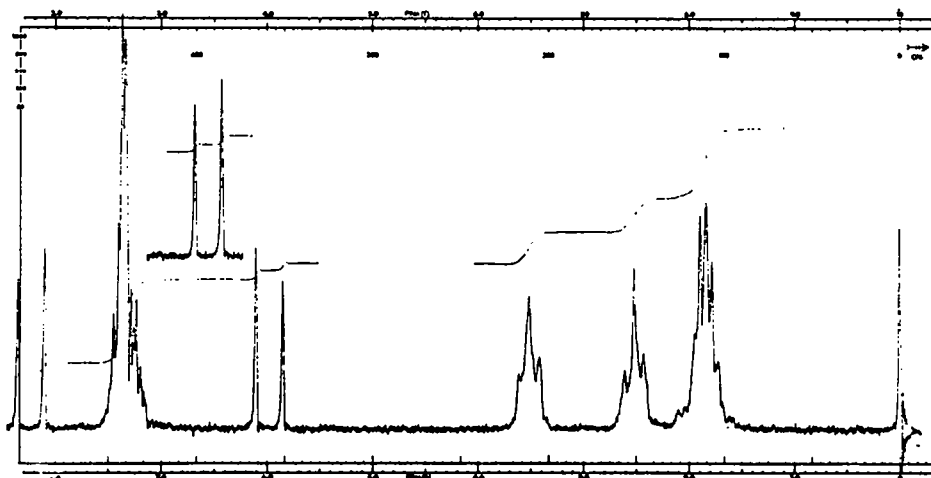

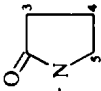
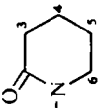
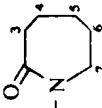
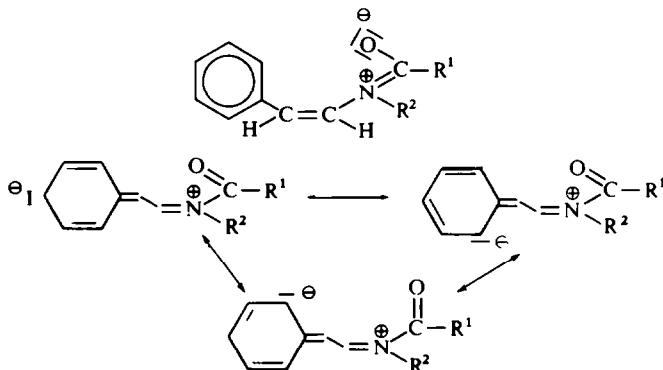


ABB. 2 NMR-Spektrum von *trans*-N-Styryl-piperidin-(2).

TABELLE 1. NMR-DATEN DER *cis-trans*-ISOMERE

	Kon- figuration	Kopplungskonstanten (in Hz) und chemische Verschiebung (in τ -Werten) der Protonen an C-Atom C_6H_5						
		1	2	3	4	5	6	7
	<i>cis</i>	$J = 10$ 4.02	$J = 10$ 3.19	$J = 7$ 7.62	Schwerpunkt 8.06	$J = 7$ 6.8		Schwerpunkt 2.73
	<i>trans</i>	$J = 15$ 4.12	$J = 15$ 2.32	$J = 7$ 7.5	Schwerpunkt 7.85	$J = 7$ 6.39		Schwerpunkt 2.65
	<i>cis</i>	$J = 10$ 3.88	$J = 10$ 3.13	$J = 6-7$ 7.47	Schwerpunkt 8.25	$J = 5.5$ -6.0 6.79		Schwerpunkt 2.67
	<i>trans</i>	$J = 15$ 4.02	$J = 15$ 1.77	$J = 5$ 7.46	Schwerpunkt 8.15	$J = 5.5$ -6.0 6.45		Schwerpunkt 2.64
	<i>cis</i>	$J = 9$ 3.94	$J = 9$ 3.16	Schwerpunkt 7.37	Schwerpunkt 8.39	Schwerpunkt 6.63		Schwerpunkt 2.64
	<i>trans</i>	$J = 15$ 3.97	$J = 15$ 1.97	Schwerpunkt 7.31	Schwerpunkt 8.23	Schwerpunkt 6.29		Schwerpunkt 2.64



Chromophore verursachen Ebenso beruht die etwas stärkere bathochrome Verschiebung bei *trans*-N-Styryl- ϵ -caprolactam auf der Flexibilität des Siebenringes. Die *cis*-Isomere zeigen bei Modellbetrachtungen an Kalotten, dass die coplanare Einstellung des Benzolringes zur olefinischen Doppelbindung durch den Stickstoff verhindert wird, daher erfolgt die Absorption bei geringerer Wellenlänge.

Mit diesen UV-Absorptionsspektren und den Modellen stimmt auch das Verhalten der *cis*-Isomere bei der Darstellung, d.h. ihre unterschiedliche Tendenz zur *cis-trans*-Umlagerung überein.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Darstellung der entsprechenden *trans*-Verbindungen erfolgte nach.¹⁰

Dünnschichtchromatographie

Fliessmittel: *cis/trans* N-Styryl-pyrrolidon-(2): Äther 100

cis/trans N-Styryl-piperidon-(2): Aceton/Benzol 60 + 40

alle übrigen Isomerenpaare: Aceton/Benzol 20 + 80

Laufstrecke: 10 cm (bei N-Styryl-acetanilid 17 cm)

Detektion: Jodkammer

R_f -Werte:

N-Styryl-pyrrolidon-(2)	<i>cis</i> : 0.41;	<i>trans</i> 0.31
N-Styryl-piperidon-(2)	<i>cis</i> : 0.50;	<i>trans</i> 0.59
N-Styryl- ϵ -caprolactam	<i>cis</i> : 0.53;	<i>trans</i> 0.68
N-Styryl-morpholinon-(2)	<i>cis</i> : 0.39;	<i>trans</i> 0.44
N-Styryl-N-methyl-acetamid	<i>cis</i> : 0.33;	<i>trans</i> 0.40
N-Styryl-acetanilid	<i>cis</i> : 0.41;	<i>trans</i> 0.52

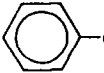
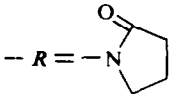
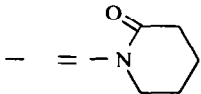
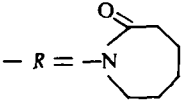
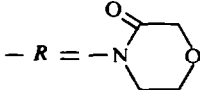
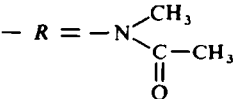
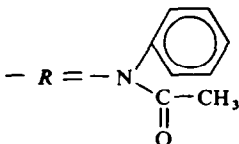
cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2)

Pyrrolidon-(2) (25.5 g; 0.3 Mol) wurden in 60 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst, mit 3.1 g (65 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und auf 70° erwärmt. Nach 20 Min. wurden 30 g (0.3 Mol) Phenylacetylen zugegeben und 4 Std. 20 Min bei 70° geführt. Dann wurde die Reaktion abgebrochen, das Reaktionsprodukt nach dem Erkalten in Methylenchlorid gelöst und mit ca. 1.5 l. Wasser ausgeschüttelt. Die braune, organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Methylenchlorid abgezogen. Die Vak.-Destillation bei 2–3 Torr ergab:

1. Fraktion: Sdp. 50–150°; 0.6 g. DC: Pyrrolidon-(2) und *cis*-N-Styryl-pyrrolidon-(2). Das bei 30–40° übergelassene Phenylacetylen wurde im Laufe der Destillation grösstenteils in die Kühlfalle gezogen, die vor die Ölpumpe geschaltet war.

2. Fraktion: Sdp. 151–157°; 7.12 g. DC: *cis*-N-Styryl-pyrrolidon-(2). Diese Fraktion war anfangs milchig

TABELLE 2. UV-ABSORPTIONSSPEKTREN DER ENAMINO-ACYL-VERBINDUNGEN

 -CH=CH-R	Konfiguration	Maxima und Minima nm	log ϵ bei nm
 -- R = -N	<i>cis</i>	Max. 262.5 Min. 231.5	bei 262.5: 4.20
	<i>trans</i>	Max. 286.0 Min. 239.5 Max. 220.0	bei 286.0: 4.40
 -- R = -N	<i>cis</i>	Max. 259.0 Min. 231.5	bei 259.0: 4.12
	<i>trans</i>	Max. 286.0 Min. 239.5 Max. 221.5	bei 286.0: 4.37
 -- R = -N	<i>cis</i>	Max. 266.5 Min. 241.0	bei 266.5: 4.26
	<i>trans</i>	Max. 287.5 Min. 242.0 Max. 220.5	bei 287.5: 4.33
 -- R = -N	<i>cis</i>	Max. 258.5 Min. 231.0	bei 258.5: 4.17
	<i>trans</i>	Max. 285.0 Min. 238.0 Max. 219.5	bei 285.0: 4.33
 -- R = -N	<i>cis</i>	Max. 259.5 Min. 232.0	bei 259.5: 4.10
	<i>trans</i>	Max. 283.5 Min. 238.5 Max. 219.5	bei 283.5: 4.41
 -- R = -N	<i>cis</i>	Max. 254.0 Min. 230.0	bei 254.0: 4.14
	<i>trans</i>	Max. 285.0 Min. 245.0 Max. 222.0	bei 285.0: 4.41

trübe und schied dann an der Oberfläche einige Tropfen ab, die—wie bei den folgenden Synthesen—aus dem Mineralöl der Natriumhydrid-Suspension bestanden. Nach ca. 30 Min. erstarrte diese Fraktion.

3. Fraktion: Sdp. 158–172°; 1.4 g. DC: *cis*-N-Styryl-pyrrolidon-(2) neben viel *trans*-Verbindung. Rückstand: 1.45 g schwarze Substanz.

Die 2. Fraktion (12.8% d.Th.) ergab beim Umkristallisieren aus Äther 5.4 g farblose Kristalle. In der Mutterlauge konnte durch DC etwas *trans*-Verbindung nachgewiesen werden. Beim 2. Umkristallisieren enthielt die Mutterlauge jedoch kein *trans*-Olefin mehr. Schmp. 71–72°. C₁₂H₁₃NO (187.2). Ber: C, 76.97; H, 7.00; N, 7.48. Gef: C, 76.70; H, 7.06; N, 7.44%.

cis-N-Styryl-piperidon-(2).

Die Synthese wurde analog der Darstellung von *cis-N-Styrylpyrrolidon-(2)* aus 30 g (0.3 Mol) Phenylacetylen, 29.1 g (0.3 Mol) Piperidon-(2), 60 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid und 3.1 g (65 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl durchgeführt. Die Reaktion lief bei 60° 2 Std. 20 Min. lang. Die Vak.-Destillation bei 1 Torr ergab:

1. Fraktion: bis Sdp. 130°; 0.3 g. DC: Piperidon-(2), *cis-N-Styryl-piperidon-(2)* und sehr wenig *trans*-Verbindung.

2. Fraktion: Sdp. 131–180°, Hauptmenge bei Sdp. 165–173°; 3.15 g. DC: *cis-N-Styryl-piperidon-(2)* neben ca. 10% *trans*-Verbindung.

3. Fraktion: Sdp. 181–196°; 540 mg. Erstarrt rasch im Kolben. DC: ca. 40% *cis*-Verbindung neben 60% *trans*-Olefin. Rückstand: 2.9 g, enthielt u.a. noch etwas *trans*-Verbindung.

Die 2. Fraktion wurde noch einmal destilliert und ergab bei Sdp. 165–170° 2.6 g (4.4% d.Th.) eines nach einiger Zeit erstarrenden Öles, das nach dem DC nur noch sehr wenig *trans*-Isomer enthielt. Umkristallisation aus Äther ergab das reine *cis*-Isomer. Schmp. 57–58.5°. $C_{13}H_{15}NO$ (201.3). Ber: C, 77.58; H, 7.51; N, 6.96. Gef: C, 77.68; H, 7.51; N, 7.04%.

cis-N-Styryl-ε-caprolactam.

Die Verbindung wurde analog der Synthese von *cis-N-Styrylpyrrolidon-(2)* dargestellt aus 30 g (0.3 Mol) Phenylacetylen, 33.2 g (0.3 Mol) ε-Caprolactam, 3.1 g (65 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl und 60 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid. Es wurde 2 Std. 15 Min. bei 70° gerührt. Die Vak.-Destillation bei 1 Torr ergab:

1. Fraktion: bis Sdp. 160°; 0.6 g. DC: ε-Caprolactam, *cis-N-Styryl-ε-caprolactam* neben sehr wenig *trans*-Verbindung.

2. Fraktion: Sdp. 161–182°, Hauptmenge bei 175°; 14.5 g. DC: *cis-N-Styryl-ε-caprolactam* mit ca. 5% *trans*-Isomer.

3. Fraktion: Sdp. 183–195°, Hauptmenge bei 189–190°; 7.0 g. DC: *cis-N-Styryl-ε-caprolactam* neben viel *trans*-Verbindung. Rückstand: 8.5 g, enthielt u.a. noch *trans*-Verbindung.

Die 2. Fraktion (21% d.Th.) wurde aus Äther umkristallisiert und ergab farblose Kristalle vom Schmp. 47–48°, in Übereinstimmung mit der von Ziegenbein und Franke² hergestellten Substanz.

cis-N-Styryl-morpholinon-(2)

Die Synthese wurde analog der Darstellung von *cis-N-Styrylpyrrolidon-(2)* durchgeführt mit 30 g (0.3 Mol) Phenylacetylen, 30 g (0.3 Mol) Morpholinon-(2), 3.1 g (65 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl und 60 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid. Es wurde 3 Std. bei 70°, dann 1 Std. bei 82–85° gerührt, um die Reaktion zu beschleunigen.

Die Vak.-Destillation bei 1 Torr ergab:

1. Fraktion: bis Sdp. 70°: fast ausschliesslich Phenylacetylen.

2. Fraktion: Sdp. 71–175°, Hauptmenge bei Sdp. 155–165°; 6.9 g. Das gelbliche Öl wurde über Nacht im Kühlschrank fest. DC: *cis-N-Styryl-morpholinon-(2)* mit ca. 5% *trans*-Olefin.

3. Fraktion: Sdp. 176–190°; 1.6 g. In der Apparatur erstarrten noch ca. 2 g, so dass die Destillation abgebrochen wurde. DC: ca. 60% *cis*-neben ca. 40% *trans*-Isomer. Rückstand: 1.8 g schwarze Substanz, die vor allem *trans*-Verbindung enthielt.

Die 2. Fraktion (11% d.Th.) wurde aus Äther umkristallisiert. Schmp. der reinen Substanz 47–48.5°. $C_{12}H_{13}NO_2$ (203.2). Ber: C, 70.91; H, 6.45; N, 6.89. Gef: C, 71.00; H, 6.40; N, 6.98%.

cis-N-Styryl-N-methyl-acetamid

Analog der Synthese von *cis-N-Styryl-pyrrolidon-(2)* wurden 50 g (0.68 Mol) frisch destilliertes N-Methyl-acetamid, 69.8 g (0.68 Mol) Phenylacetylen, 6 g (0.125 Mol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl in 100 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid umgesetzt. Es wurde 2 Std. 45 Min. bei 70° gerührt. Die Vak.-Destillation bei 2 Torr ergab:

1. Fraktion: bis Sdp. 80°. Vor allem Phenylacetylen.

2. Fraktion: Sdp. 81–153°, Hauptmenge bei Sdp. 135–138°; 8.7 g. DC: ca. 30% *cis*- und ca. 70% *trans*-N-Styryl-N-methyl-acetamid.

3. Fraktion: Sdp. 154–185°, Hauptmenge bei Sdp. 160–165°; 6.3 g bräunliches Destillat. DC: nur *trans*-Verbindung. Rückstand: 25.5 g einer schwarzen Substanz, die noch *trans*-Verbindung enthielt.

Die 2. Fraktion wurde noch 3 mal destilliert und ergab 1.7 g (1.4% d.Th.) eines leicht gelblichen, im

Kühlschrank fest werdenden Öles. Nach einer Reinigung im Sublimator und Umkristallisation aus Äther wurden Kristalle der reinen Substanz vom Schmp. 48–49·5° gewonnen. $C_{11}H_{13}NO$ (175·2). Ber: C, 75·40; H, 7·48; N, 7·99. Gef: C, 75·65; H, 7·48; N, 7·75%.

cis-N-Styryl-acetanilid

Die Darstellung erfolgte analog der Synthese von *cis-N-Styryl-pyrrolidon*-(2) aus 30 g (0·3 Mol) Phenylacetylen, 39·7 g (0·3 Mol) Acetanilid, 3·1 g (65 mMol) einer ca. 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl. Es wurde 6 Std. 15 Min. bei 110° gerührt. Die Vak.-Destillation bei 1 Torr ergab:

1. Fraktion: bis Sdp. 152°, Hauptmenge bei Sdp. 140°; 27·4 g. DC: vor allem Acetanilid, daneben schon viel *cis-N-Styryl-acetanilid*.

2. Fraktion: Sdp. 153–190°, Hauptmenge bei Sdp. 165–170°; 9·14 g. DC: *cis-N-Styryl-acetanilid* und Spuren der *trans*-Verbindung. Rückstand: 6·7 g, enthielt *cis*- und *trans*-Olefin neben viel schwarzem Polymerisat.

Die 2. Fraktion (12·9% d.Th.) wurde aus Äther umkristallisiert. Schmp. der reinen Substanz 89–89·5°. $C_{16}H_{15}NO$ (237·3). Ber: C, 80·98; H, 6·37; N, 5·90. Gef: C, 81·04; H, 6·44; N, 5·96%. Die Messung der UV-Spektren erfolgte in einem Zeiss PMQ II Gerät in methanolischer Lösung.

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Varian-A-60a-Gerät aufgenommen. Es wurden Lösungen in Deuteriochloroform verwendet.

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

LITERATUR

- ¹ Auszug aus der Dissertation R. Kilian, Tübingen (1968).
- ² W. Ziegenbein und W. Franke, *Chem. Ber.* **90**, 2291 (1957).
- ³ H. Möhrle, *Arch. Pharmaz.* **297**, 474 (1964).
- ⁴ W. Reppe und H. Mitarbeiter, *Liebigs Ann.* **601**, 135 (1956).
- ⁵ S. I. Miller, *J. Am. chem. Soc.* **78**, 6091 (1956).
- ⁶ W. E. Truce, J. A. Simms und M. M. Boudakian, *Ibid.* **78**, 695 (1956).
- ⁷ H. Möhrle und R. Kilian, *Pharmazie* im Druck.
- ⁸ R. W. Hoffmann und K. R. Eicken, *Tetrahedron Letters* 1759 (1968).
- ⁹ K. R. Eicken, *Liebigs Ann.* **724**, 66 (1969).
- ⁹ Über das Auftreten von Rotameren: H. Möhrle, H. Ehrhardt, R. Kilian und P. Spillmann, *Arch. Pharmaz.* im Druck.
- ¹⁰ H. Möhrle und R. Kilian, *Ibid.* **300**, 917 (1967).