

# Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie

7. Jahrgang

März 1969

Heft 2 (S. 113–224)

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.  
7. Jg. S. 113–118, März 1969

## Der Ablauf der Stokvis-Reaktion (SR)

18. Mitteilung zur SR (1)

Von H. v. DOBENECK und E. BRUNNER

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 17. Dezember 1968)

Herrn J. Brugsch zum 60. Geburtstag in Freundschaft gewidmet

Propentdyopent und Pentdyopent stehen im Verhältnis von Chinon zu Hydrochinon. Durch die reduzierende Wirkung von Laugen wird Propentdyopent über eine 1. Gelbstufe, eine Radikalstufe und eine 2. Gelbstufe in Pentdyopent übergeführt. Dithionit, das üblicherweise bei der Stokvis-Reaktion verwendet wird, dient als Oxydationsschutz.

*The mechanism of the Stokvis reaction (SR); Communication No. 18*

Propentdyopent and pentdyopent form an oxido-reduction system like that of quinone and hydroquinone. By the reducing action of alkalis propentdyopent is converted into pentdyopent via a first yellow intermediate, a free radical stage and a second yellow intermediate. Dithionite, which is normally used in the Stokvis reaction, serves as an antioxidant.

Durchführung und Verlauf der SR (2) und die dabei zu beobachtenden Erscheinungen sind noch nie vollständig beschrieben worden. SR geben Propentdyopent-Grundkörper und -Addukte (hier als Propentdyopente zusammengefaßt), deren Konstitution als Pyrrolderivate mit zwei Pyrroldkernen im Molekül in der 16. Mitteilung (3) und von R. BONNETT und Mitarbeitern (4) behandelt wurde. Auch gewisse Pyrrolderivate mit mehr als zwei Pyrroldkernen geben Stokvis-Reaktion, doch muß in der vorliegenden Mitteilung von einer Behandlung dieser Verbindungen abgesehen werden. Die folgende Diskussion der SR macht u. a. von unseren Typenbezeichnungen der Dipyrromethene (5) Gebrauch.

Propentdyopente lösen sich, sofern sie in den  $\beta$ -Stellungen keine Säuregruppen aufweisen, nur unter Erwärmen in Natronlauge. Das an sich farblose Tetramethyl-Wasser-Propentdyopent beispielsweise, das in Methanol eine farblose bei 273 nm absorbierende Lösung ergibt, färbt alkalische Lösungen gelblich. Dies gilt allgemein für alle Propentdyopente. Diese Reaktionsstufe soll als 1. Gelbstufe bezeichnet werden.

Bei weiterem Erwärmen einer die 1. Gelbstufe enthaltenden sauerstofffreien Lauge vertieft sich die Farbe nach orange und rot. Dies ist ein Reduktionsvorgang bei dem die Natronlauge als Reduktionsmittel wirkt (6). Die rote Lösung zeigt das Pentdyopent-Spektrum und ist sehr luftempfindlich. Schüttelt man eine solche rote Pentdyopentlösung mit Luft, so wird der rote Farbstoff zerstört und es erscheint wieder gelbe Färbung. Beim erneuten Erhitzen vertieft sich diese und

geht allmählich wieder in Pentdyopent-Rot über. Bei erneuter Inkorporierung von Luft wird die rote Farbe abermals wegoxydiert. Dies kann so oft wiederholt werden, bis die Lösung nach Behandlung mit Luft farblos ist.

Demnach enthält die gelbe Lösung die Vorstufe oder Vorstufen des Pentdyopents, das aus ihnen jeweils nur zu einem Teil direkt oder indirekt gebildet wird.

Bei der Luftoxydation entwickelt sich Ammoniak und das gelöste Pyrrolderivat wird mit der Zeit unter Bildung eines N-freien Polymers abgebaut (7).

Die Verwendung von sauerstofffreier Lauge ist angebracht, weil der in gebräuchlicher Lauge enthaltene Luftsauerstoff einen Teil des gebildeten Pentdyopent-Farbstoffes bzw. der Vorstufen zerstört, so daß bei geringer Propentdyopent-Konzentration der Pentdyopent-Farbstoff nicht erscheint.

Gibt man jedoch sofort oder bald zu der die 1. Gelbstufe enthaltenden sauerstofffreien oder der üblicherweise sauerstoffhaltigen Lauge ein Reduktionsmittel, z. B. Dithionit, so wird die Lösung auch bei geringer Konzentration an 1. Gelbstufe rot und zeigt das typische Pentdyopent-Spektrum. Bei höherer Konzentration von 1. Gelbstufe scheiden sich dann, wenn nur Alkylgruppen in den  $\beta$ -Stellungen vorliegen, Pentdyopent-Kristalle (8) aus. Bei Verwendung von sauerstofffreier Lauge treten die Kristalle natürlich auch ohne Dithionit auf. Eine mit Dithionit erzeugte Pentdyopent-Lösung ist relativ luftbeständig, d. h. sie wird vom Luftsauerstoff solange nicht angegriffen wie noch Dithionit vorhanden ist. Dem Dithionit kommt demnach die Rolle eines Oxydationsschutzes zu.

Für die klinisch-chemische Analytik ergibt sich aus dem Gesagten folgendes: Erzielt man Pentdyopentfärbung des Harns nur durch Alkalisieren und Erhitzen, dann muß die Anfangskonzentration des Propentdyopents im Harn beträchtlich gewesen sein, denn die Reduktionswirkung der Lauge tritt erst nach Beseitigung alles gelösten Sauerstoffes in Erscheinung, für die vorhandenes Propentdyopent verbraucht wurde. Zur Bestimmung sehr geringer Propentdyopentmengen im Harn sollte also nicht, wie üblich, zuerst Ätznatron, Ätzkali oder Lauge und dann erst Dithionit, sondern gleich Dithionit-haltige Lauge zugegeben werden. Hierfür spricht auch folgender Sachverhalt: Während Harn-Propentdyopent durch alkalische Oxydation zerstört wird, wird es auch aus meistens vorhandenem Bilirubin nachgeliefert. Am besten ist es deshalb, einen zu analysierenden Harn schwach sauer aufzubewahren und — wie oben gesagt — erst zur Analyse soviel Dithionithaltige Lauge zuzugeben, daß er alkalisch reagiert.

Verdünt man eine Dithionit-haltige Pentdyopent-Lösung allmählich mit Wasser, bzw. eine ohne Dithionit dargestellte mit  $O_2$ -freiem Wasser, so bleibt über einen großen Bereich die Absorptionsintensität im Pentdyopentmaximum unverändert, während lediglich der über einen breiten Wellenlängenbereich zum Teil ins UV sich erstreckende Untergrund der Absorption absinkt. Die Pentdyopent-Lösung gehorcht folglich dem Anschein nach nicht dem BEERSchen Gesetz. Beim Verdünnen wird die Pentdyopent-Bande schmaler, wodurch eine für das Auge reine Pentdyopent-Lösung erhalten wird.

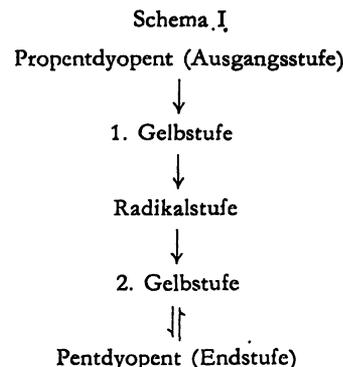
Diese Erscheinung muß mit einer Nachlieferung des Pentdyopents aus einer im UV absorbierenden und in der Untergrundabsorption gelblich erscheinenden Farbstufe gedeutet werden, die wir als 2. Gelbstufe bezeichnen. Solange diese 2. Gelbstufe noch vorhanden ist, wird laufend Pentdyopent nachgeliefert und dessen Konzentration bei Wasserzusatz in gleicher Höhe erhalten. Erst wenn die 2. Gelbstufe aufgebraucht ist, erscheint das reine Pentdyopent-Spektrum.

An Lösungen mit geringer Pentdyopent-Konzentration kann man deutlich bei Temperaturerhöhung eine Farbintensivierung und bei Temperaturerniedrigung eine Abschwächung der rot-violetten Pentdyopent-Farbe beobachten. Temperaturerhöhung hat also einen ähnlichen Effekt wie der Zusatz von Wasser, d. h. eine verstärkte Bildung des eigentlichen Pentdyopent-Farbstoffes aus der 2. Gelbstufe. Beim Abkühlen ist der rückläufige Vorgang zu beobachten.

Durch Elektronenspin-Resonanz(ESR)-Messungen (6) hat sich ergeben, daß die 1. Gelbstufe keine Radikale enthält. Mit Erscheinen der Pentdyopent-Farbe treten jedoch Radikale auf. Das Pentdyopent und die 2. Gelbstufe können aber keine Radikalnatur besitzen, denn sie liegen ja auch in alkalischen Dithionit-Lösungen vor und sind in ihnen beständig. Diese Lösungen enthalten deutlich meßbar nur die durch Dithionit entstandenen  $(\cdot SO_2)^-$ -Radikale (9), welche weder durch

große Konjugationsgebilde noch sterisch geschützt sind und so sehr leicht mit anderen Radikalen und mit Sauerstoff reagieren können. Die Pentdyopent-Radikalstufe liegt demnach zwischen der 1. und der 2. Gelbstufe.

Die beschriebenen Beobachtungen sind wie folgt zusammenzufassen:



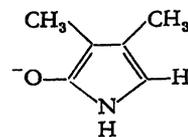
### Die Stufen der SR

#### Propentdyopent (Ausgangsstufe)

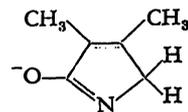
Die Konstitution der Propentdyopente, also des Propentdyopent-Grundkörpers und seiner Addukte sind bekannt (3, 4, 10). Da der Propentdyopent-Grundkörper in wäßr. oder alkohol. Lösungen ohnehin in das jeweilige Wasser- oder Alkohol-Addukt übergeht, genügt es in Schema II die allgemeine Formel [1] zu verwenden, wobei R Wasserstoff (Wasserstoff-Propentdyopent) oder eine Anzahl von Resten z. B. —OH oder —OCH<sub>3</sub> bedeuten kann.

#### 1. Gelbstufe aus Propentdyopenten mit $R \neq H$ in Natronlauge:

Die Löslichkeit von in den  $\beta$ -Stellungen nur mit Alkylgruppen substituierten Propentdyopenten in Natronlauge wirft ähnliche Probleme auf, wie das Verhalten von  $\beta, \beta'$ -Dialkyl- $\Delta_3$ -pyrrolinonen-(2) in Lauge. Das an sich sehr gut wasserlösliche Dimethylpyrrolinon z. B. absorbiert in neutraler Lösung bei 218 nm (11), zeigt jedoch in 4N Natronlauge eine zusätzliche schwache Absorptionsbande bei 304 nm ( $\log \epsilon = 1,4$ ). Die Frage ist hier, ob in Natronlauge auch ein durch Teilnolierung gebildetes 1H-Hydroxy-pyrrol-Anion



oder ein 2H-Hydroxy-pyrrol-Anion (Pyrrolenin-Anion)



vorliegt.

Wir neigen aus folgenden Gründen zur zweiten Annahme:

a) Das 1H-Anion müßte wie andere  $\alpha$ -freie Pyrrole, z. B. das 2-Methoxy-pyrrol (12), sehr oxydabel sein.

Alkalische Pyrrolinonlösungen sind nicht Sauerstoffempfindlich.

b) Auch für  $\beta$ -Pyrrolinone in alkalischer Lösung scheint eine analoge Pyrrolenin-Form äußerst wahrscheinlich zu sein (13).

Im Propentdyopent (Formel [1], Schema II) liegt eine Verbindung mit einem Methylenpyrrolinon- und einem Pyrrolinonring vor. Um Löslichkeit in Natronlauge zu ermöglichen müßten sich der eine oder der andere Ring oder beide umlagern. Eine Laktimisierung des Methylenpyrrolinonrings ist unwahrscheinlich. Methylenpyrrolinone oder Benzylidenpyrrolinone sind völlig unlöslich in wäßrigen Alkalien, sofern nicht eine salzbildende Gruppe in einer  $\beta$ -Stellung oder in der  $\alpha$ -Seitenkette vorliegt (14).

Für die Annahme, daß der Pyrrolinonring des Propentdyopents laktimisiert, spricht das UV-Spektrum der 1. Gelbstufe, das allerdings wegen der Uneinheitlichkeit der Vorgänge und der Tatsache, daß die 1. Gelbstufe nur eine sehr kurz dauernde Durchgangsstufe ist, nicht quantitativ vermessen werden konnte. Es zeigt eine breite auf zwei Maxima bei etwa 270 und 320 nm beruhende Absorption. Das erste Maximum geht sicher auf die Methylenpyrrolinon-Struktur zurück, die in diesem Gebiet absorbiert (15). Die zweite entspricht der oben genannten Bande von Pyrrolinon in Lauge. Wir nehmen deshalb an, daß das zweite Maximum der 1. Gelbstufe auf den laktimisierten Pyrrolinonring zurückgeht.

Aus diesen Gründen ist im Schema II die 1. Gelbstufe gemäß Struktur [2] formuliert.

#### Isomerisierung von Propentdyopenten mit $R = H$ (Wasserstoff-Propentdyopent)

Diese Überlegungen gelten natürlich nur für die Fälle, in denen  $R \neq H$ , in denen also  $R$  nucleofug (16) ist. Im Fall von  $R = H$  beobachtet man direkte Bildung von Pentdyopent, in welchem die Methylenpyrrolinon-Struktur nicht erhalten sein kann (s. unten). Der scheinbare Widerspruch gegenüber der oben gemachten Feststellung, daß Methylenpyrrolinone alkalilöslich sind, also nicht laktimisieren, wird jedoch leicht beseitigt, wenn man bedenkt, daß im Fall  $R \neq H$  eine getrennte Betrachtung des Methylenpyrrolinonrings und des Pyrrolinonrings, zwischen denen keine Konjugation besteht, erlaubt ist, während im Fall  $R = H$  sicher zuerst der elektrofuge (16) anguläre Wasserstoff abgespalten wird, wodurch ein energiebegünstigtes durchkonjugiertes Gebilde entsteht, in dem nun der Methylenpyrrolinon-Teil des Moleküls nicht mehr isoliert betrachtet werden kann.

#### 2. Radikalstufe

Das Absorptionsmaximum der Radikalstufe liegt im Bereich von 400–420 nm (6), was der Absorption eines Neo-Typs entspricht (s. Abb. 1) [z. B. Bilirubin IX  $\alpha$   $\lambda_{\max}$  424 nm (5)]. Dieser Neo-Typ unterscheidet sich von dem unten behandelten der Formel [6], Schema II, durch ein zusätzliches Elektron im Konjugations-

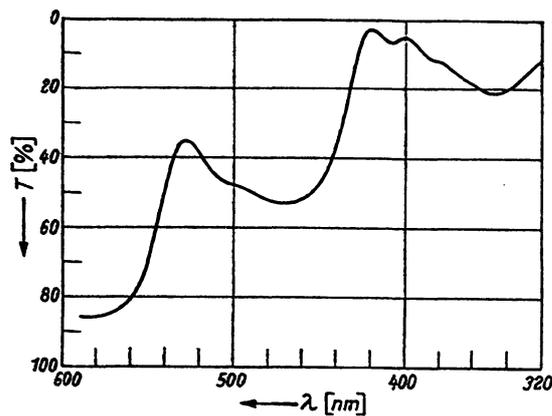


Abb. 1  
Elektronenspektrum der Radikalstufe  
Tetramethyl-Wasserpropentdyopent in  $\text{CH}_3\text{ONa}$ -Lösung (22%) nach Erhitzen

system, was auch die unterschiedliche Lage des Absorptionsmaximums erklärt.

Das ESR-Spektrum der Radikalstufe (6) zeigt deutlich den hohen Grad der Delokalisation des Radikalelektrons.

Die Konstitution der Radikalstufe im Sinn der Formel [3], Schema II, ist schon früher ausführlich begründet worden (6).

#### 2. Gelbstufe

Verhältnismäßig konzentrierte Pentdyopent-Lösungen erscheinen dem Auge schmutzig-rot. Erst bei starkem Verdünnen nimmt die Lösung die reine rot-violette Pentdyopentfarbe an. Die spektroskopische Untersuchung ergibt, daß in konzentrierten Lösungen neben der Bande im Bereich von 525 nm noch eine starke undifferenzierte Untergrund-Absorption, beginnend bei etwa 400 nm, erscheint. Im Maß des Verdünnens wird die Untergrund-Absorption abgebaut und das Maximum bei etwa 525 nm bleibt mit gleicher optischer Intensität bestehen (s. Abb. 2 u. 3). Der Pentdyopent-Farbstoff wird demnach beim Verdünnen aus der allmählich verschwindenden 2. Gelbstufe nachgebildet. Diese 2. Gelbstufe ist nicht radikalisch, da sie in Gegenwart von Dithionit beständig ist, und befindet sich im gleichen Reduktionszustand wie die Pentdyopentstufe.

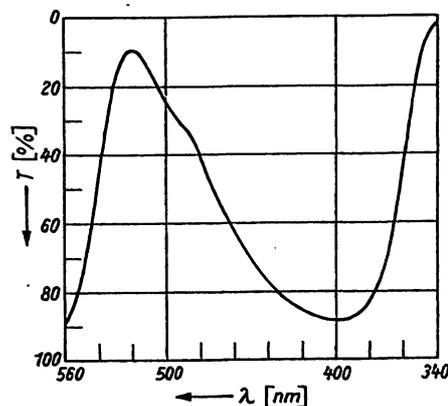


Abb. 2  
Elektronenspektrum der Pentdyopentlösung  
Tetramethyl-Wasserpropentdyopent in Natronlauge (10proz.) in  
Gegenwart von Dithionit nach Erhitzen

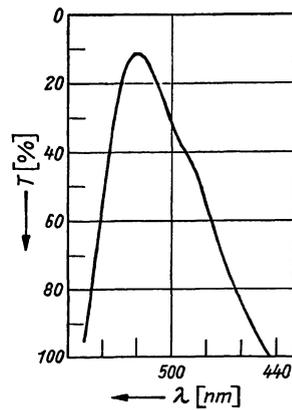


Abb. 3  
Elektronenspektrum der Pentdyopentstufe  
Wie Abb. 2, jedoch nach Verdünnen mit Wasser

Nach den oben ausgeführten Überlegungen, gemäß welchen eine Laktimisierung des Methylene-pyrrolonings nur im durchkonjugierten System möglich ist, muß die 2. Gelbstufe analog der 1. Gelbstufe gemäß Struktur [4], Schema II, formuliert werden.

Ihre Absorption, die im Spektralbereich bei etwa 290 nm liegen dürfte, kann nicht beobachtet werden, da in Abwesenheit eines Reduktionsmittels die gleichzeitig anwesenden anderen Stufen und deren Oxydationsprodukte ebenfalls in diesem Spektralgebiet absorbieren, in Dithionit-haltigen Lösungen jedoch die starke Eigenabsorption des Reduktionsmittels ( $\lambda$  max 318 nm) das in Frage kommende Spektralgebiet abdeckt.

#### Pentdyopent (Endstufe)

Die oben erwähnten und früher eingehend beschriebenen (7) Pentdyopentkristalle konnten nie einwandfrei gereinigt werden, so daß keine sinnvolle Elementaranalyse vorliegt. Sie zeigen einen auffallenden Dichroismus und entstehen nur in konzentrierten Lösungen. Wenn wenig Propentdyopent gelöst ist, muß man, um Pentdyopentkristalle zu erhalten, eine höher konzentrierte Natronlauge verwenden und bei einer wenig konzentrierten, z. B. 2N Natronlauge, entsprechend mehr Propentdyopent. Offensichtlich handelt es sich um einen Aussalzungseffekt, bei dem ein Natriumsalz der 2. Gelbstufe oder des Pentdyopents auskristallisiert. Beim Verdünnen unter Schutz vor Sauerstoff gehen die Kristalle in Lösung, die das Pentdyopent-spektrum ( $\lambda$  max etwa 525 nm) zeigt.

Wir nehmen an, daß dem Pentdyopent die Struktur eines („klassischen“)  $\alpha,\alpha'$ -Dihydroxy-dipyrromethens zugrunde liegt (Formel [5], Schema II). Hierfür sprechen folgende Gründe:

- Klassische Dipyrromethene absorbieren in polaren Lösungsmitteln im Bereich von 500 nm (5).
- $\alpha,\alpha'$ -Diamino-dipyrromethen absorbiert bei 525 nm (17). Diäthoxy-dipyrromethen absorbiert bei 500 nm. Abbildung 4 zeigt auch die starke, oben erwähnte Absorption im Bereich von 300 nm.
- Nach Ansäuern einer Pentdyopentlösung oder einer Aufschlemmung von Pentdyopentkristallen erhält man Wasserstoff-Propentdyopent (Formel [1],  $R = H$ ,

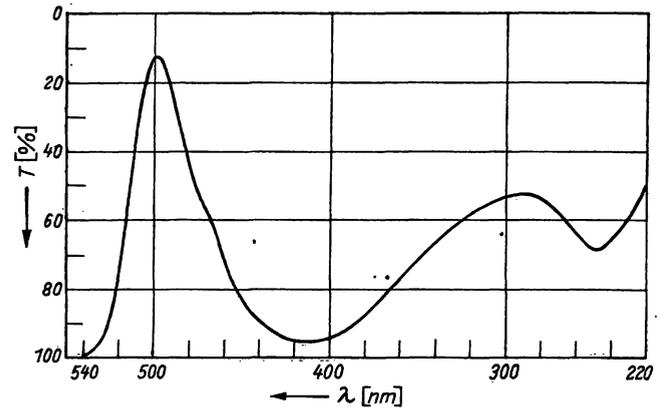


Abb. 4  
Elektronenspektrum des 5,5-Diäthoxy-3,4,3',4'-tetramethyldipyrromethens

Schema II). Beide Verbindungen haben also den gleichen Oxydationsgrad. Beim Übergang von Wasserstoff-Propentdyopent in Pentdyopent und umgekehrt erfolgt nur Isomerisation. Wasserstoff-Propentdyopent ist in schwach saurem und in neutralem Medium die stabile Form des Pentdyopents.

Besonders augenfällig erscheint diese Isomerisation bei Wasserstoff-Propentdyopenten mit Propionsäure-methylester-Gruppen in  $\beta$ -Stellung, z. B. bei 3,3'-Dimethyl-4,4'-dicarbomethoxyäthyl-Wasserstoff-Propentdyopent, beim Chromatographieren an basischem Aluminiumoxid. Das Produkt wird mit roter Pentdyopentfarbe adsorbiert, aber farblos eluiert (18). Ein analoges Phänomen zeigt sich bei am Stickstoff methylierten Wasserstoff-Propentdyopenten (19).

#### SR in Alkoholat

Bisher wurden nur die Erscheinungen in wäbr. Lauge besprochen, da dies naturgemäß für Harnanalysen in erster Linie interessiert. Kurz soll jedoch noch erwähnt werden, daß die SR in Alkoholat für den Fall  $R \neq H$  neben dem für wäbr. Lauge beschriebenen Weg auch noch einen anderen einschlägt. Hier erscheint neben dem etwas schmalen Maximum bei etwa 290 nm ein weiteres Maximum bei etwa 400 nm (s. Abb. 5). Dies spricht dafür, daß neben Verbindungs-

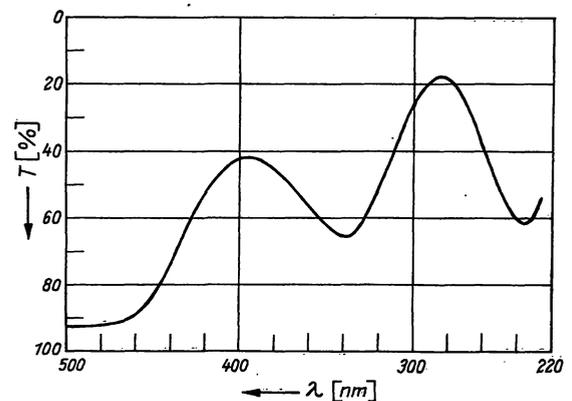
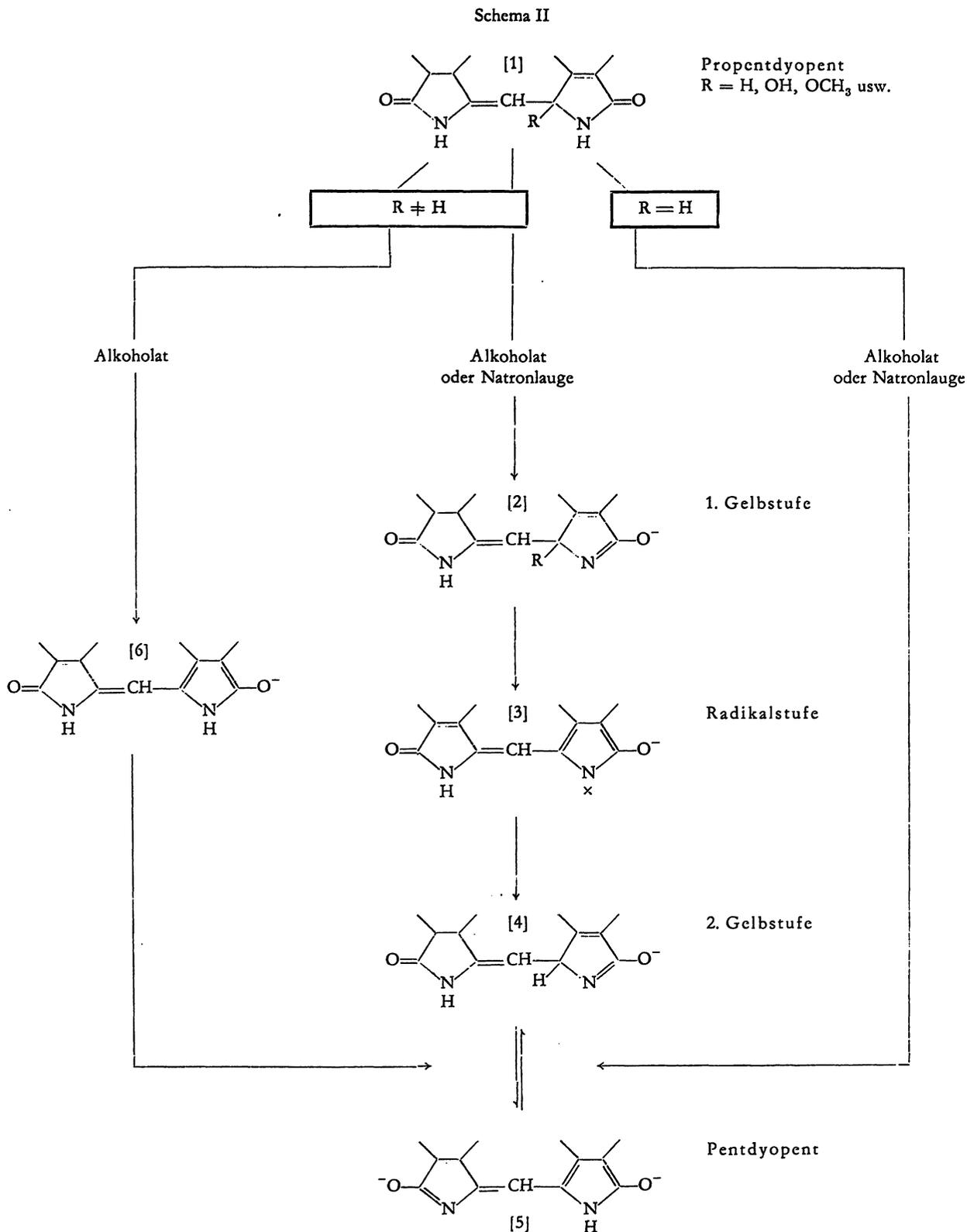


Abb. 5  
Elektronenspektrum des Neo-Typs [6] in Alkoholat  
Tetramethyl-Wasserpropentdyopent in Alkoholatlösung nach gelindem Erwärmen



typ- [2], Schema II, ein regulärer Neo-Typ gebildet wird. Neo-Typen absorbieren bekanntlich in polaren Lösungsmitteln im Bereich von 400 nm (5). Eine derartige Verbindung kann nur durch reduktive Beseitigung von R entstanden sein und muß demnach gemäß Struktur [6], Schema II, formuliert werden. Struktur [6] ist weniger oxydations-empfindlich als [3] und [5]. Dies zeigt Abbildung 6 einer zuerst erhitzten

und dann durch Stehen an der Luft aufoxydierten Alkoholatlösung von Propentdyopent.

Wasserstoff-Propentdyopent (Formel [1], Schema II, R = H) verhält sich in Alkoholat genau so wie in wäßr. Lauge. Es sollte noch hinzugefügt werden, daß bei Lösen von Wasserstoff-Propentdyopent in Lauge oder Alkoholat und einigem Stehen der Lösung stets auch Wasser-Propentdyopent mittels Zinkacetat als Zink-

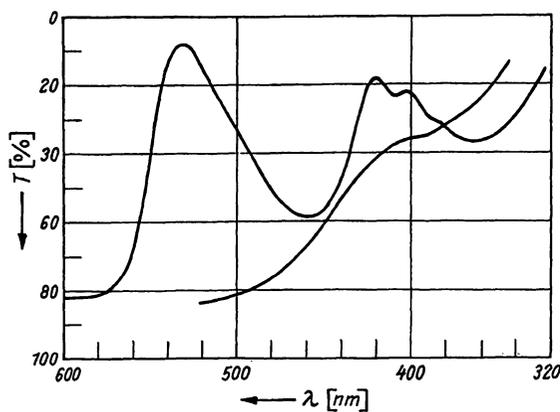


Abb. 6

Analog Abb. 1. Untere Kurve nach Oxydation der Lösung aufgenommen. Hier ist die Absorption der Radikalstufe und die der Pentdyopentstufe infolge der Oxydation abgebaut, während das Maximum der weniger oxydations-empfindlichen Struktur [6] noch erhalten bleibt

komplex nachgewiesen werden kann. (Bekanntlich bildet Wasserstoff-Propentdyopent keinen Zinkkomplex). Dies erklärt sich ganz einfach aus einer Reoxydation der Pentdyopentstufe zur Propentdyopentstufe. Daß nun nach einiger Zeit bei Erwärmen auch wieder

Radikale zu beobachten sind, hat seine Ursache in der erneuten Reduktion des gebildeten Wasser-Propentdyopents.

Das bisher Gesagte ist in Schema II zusammengefaßt. Das Schema II stellt eine Abstraktion dar. Wenn auch sowohl in Natronlauge wie in Alkoholat bei der SR verschiedene Vorgänge gleichzeitig ablaufen und so stets Substanzgemische vorliegen, so sind in Anwesenheit von Dithionit — und das entspricht den Bedingungen der klinisch-chemischen Analyse — sicher nur die Verbindungstypen [4] und [5] vorhanden.

Die vorliegende Darstellung des gegenwärtigen Wissensstandes kann durchaus nicht alle beobachteten Phänomene erfassen. Zu behandeln wären noch die für die Verfolgung der Genese pathologischer Propentdyopente wesentliche Abhängigkeit der Lage der Pentdyopentbande von der  $\beta$ -Substitution (18), die SR der kürzlich synthetisierten N-Alkyl-Propentdyopente (19), die SR der monomolekularen Verbindungen mit mehr als 2 Pyrrolkernen, und vor allem die SR der Propentdyopentpolymere.

#### Literatur

1. 17. Mitteilung: SCHNIERLE, F., H. REINHARD, N. DIETER, E. LIPPACHER und H. v. DOBENECK, *Liebigs Ann. Chem.* 715, 90 (1968). — 2. v. DOBENECK, H., *Zschr. innere Med.* 3, 252 (1948), *diese Z.* 4, 137 (1966). — 3. v. DOBENECK, H. und F. SCHNIERLE, *Liebigs Ann. Chem.* 711, 135 (1968). — 4. BONNETT, R., M. J. DIMSDALE und G. F. STEPHENSON, *Chem. Communications* 1968, 1121. — 5. v. DOBENECK, H. und E. BRUNNER, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 341, 157 (1965). — 6. v. DOBENECK, H., E. BRUNNER und U. DEFFNER, *Z. Naturforsch.* 22b, 1005 (1967). — 7. v. DOBENECK, H., E. HÄGEL und W. GRAF, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 329, 182 (1962). — 8. FISCHER, H. und H. v. DOBENECK, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 263, 125 (1940). — 9. HODGEN, W. G., A. NEAVES und C. A. PARKER, *Nature London* 178, 489 (1956). P. L. KOLKER, und W. A. WATERS, *Proc. chem. Soc.* 1963, 55 und *J. chem. Soc.* 1964, 1136. — 10. v. DOBENECK, H., E. HÄGEL und W. GRAF, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 329, 182 (1962). — 11. PLEININGER, H. und M. DECKER, *Liebigs Ann. Chem.* 598, 198 (1956). — 12. PLEININGER, H., H. BAUER und A. R. KATRIZKY, *Liebigs Ann. Chem.* 654, 165 (1962). — 13. TREIBS, A. und A. OHORODNIK, *Liebigs Ann. Chem.* 611, 149 (1958) dort S. 154. — 14. GRAF, W., *Dipl.-Arbeit Techn. Hochschule München* 1959. — 15. PLEININGER, H. und U. LERCH, *Liebigs Ann. Chem.* 698, 191 (1966). — 16. GROB, C. A. und P. W. SCHIESS, *Angew. Chem.* 79, 1 (1967). — 17. FISCHER, H. und H. GUGGEMOOS, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 262, 37 (1939). — 18. v. DOBENECK, H., *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 270, 223 (1941). — 19. v. DOBENECK, H., unveröffentlicht.

Prof. Dr. H. Frhr. v. Dobeneck  
8000 München 2  
Arcisstraße 21