

## Über 1-Aza-bicyclo-heptane \*

A. Marxer \*\*

CIBA-GEIGY AG, Basel, und Institut für Organische Chemie der Universität Bern

### Summary

A simple way to synthesize 7-phenyl-1-aza-bicyclo[2,2,1]heptanes out of 4-benzoyl-pyridines is described. The corresponding 3-benzoyl-pyridines did not yield the expected 7-phenyl-1-aza-bicyclo[3,1,1]heptanes.

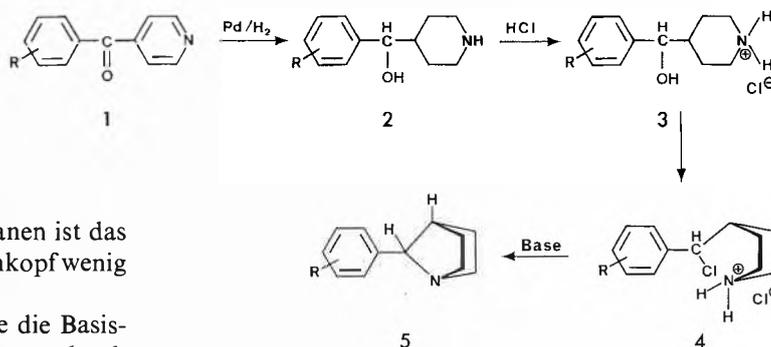
### Zusammenfassung

Es wird ein einfacher Weg angegeben, um aus 4-Benzoyl-pyridinen 7-Phenyl-1-aza-bicyclo[2,2,1]heptane herzustellen. Eine Übertragung der Methode auf 3-Benzoyl-pyridin, die 7-Phenyl-1-aza-bicyclo[3,1,1]-heptane geben sollten, ist nicht gelungen.

triumhydrid in Toluol erfolgte nur ein geringer Umsatz wegen der Unlöslichkeit der Reaktanden; Natriumalkoholat in Alkohol lieferte einen Äther durch Substitution des Chlors durch den Äthoxyrest.

Gute bis sehr gute Ergebnisse erhielten wir hingegen bei der Verwendung von Natrium- oder Kalium-tert. Butylat in tert. Butanol als Kondensationsmittel. Die Chloride wurden hierbei nicht gereinigt, sondern konnten roh für den Ringschluss eingesetzt werden.

Die erhaltenen 7-Aryl-1-aza-bicyclo[2,2,1]heptane 5 unterscheiden sich von den isomeren 4-Benzylidenpiperidinen vor allem im NMR-Spektrum. Dieses zeigt



### 1. 7-Phenyl-1-aza-bicyclo[2,2,1]heptane

Im Gegensatz zu 2- oder 3-Azabicycloheptanen ist das Azaanalogue mit einem Stickstoff als Brückenkopf wenig bearbeitet worden.

Prelog und Cerkovnikov [1] haben als erste die Basisverbindung, das 1-Aza-bicyclo[2,2,1]heptan, durch einen Ringschluss von 1,5-Dibrom-3-brommethylpentan mit methanolischem Ammoniak bei 130°C herstellen können. Seither sind auch verschiedene Alkylderivate des Grundgerüsts bekanntgeworden [2].

Phenylderivate des 1-Aza-bicyclo[2,2,1]heptans scheinen nicht untersucht zu sein. Wir besaßen in den 4-Benzoyl-pyridinen, die wir für mannigfaltige Synthesen verwendet hatten [3, 4], ein Ausgangsmaterial, das auf dem im Schema 1 gezeigten Weg zu den gesuchten Bicycloheptanen führen sollte.

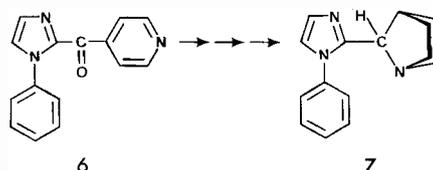
Dazu wurden 4-Aroyl-pyridine 1 (teils im Handel erhältlich, teils aus Arylmagnesiumbromid und 4-Cyanpyridin hergestellt) durch katalytische Hydrierung zu den  $\alpha$ -Aryl-4-piperidinmethanolen 2 reduziert, diese in das Hydrochlorid 3 übergeführt und mit Thionylchlorid in das entsprechende Chlorid 4 umgewandelt. Der Ringschluss zum 7-Aryl-1-aza-bicyclo[2,2,1]heptan 5 wurde unter Verwendung verschiedener Basen untersucht: Triäthylamin in Dimethylformamid oder Acetonitril oder Hünig-Base (Äthyl-diisopropylamin) in Acetonitril ergaben Gemische von 5 und dem aus 4 durch Salzsäure-Abspaltung entstandenen 4-Benzylidenpiperidin, die schwer trennbar waren. Mit Na-

eine sehr starke Strukturierung der Signale für die aliphatischen Protonen, wie dies für gespannte, bicyclische Systeme charakteristisch ist. Es tritt kein Signal eines Vinylprotons auf, dafür ist ein scharfes Singulett zwischen 3,7 und 3,8 ppm zu erkennen, welches dem Benzylproton an C7 in 5 entspricht. Eine Aufspaltung mit dem benachbarten Proton an C4 ist nicht zu erwarten, denn der diedrische Winkel zwischen den beiden CH-Bindungen liegt, wie am Molekelmodell zu erkennen ist, nahe bei 90°. In der Tabelle 1 sind physikalische Daten von drei der hergestellten Bicycloheptane zusammengestellt.

### 2. 7-Imidazolyl-1-aza-bicyclo[2,2,1]heptane

Auf die oben beschriebene Weise liessen sich auch heterozyklisch substituierte Piperidinmethanole in Aza-bicycloheptane umwandeln.

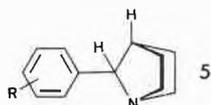
Als Beispiel beschreiben wir die Überführung von 2-Isonicotinoyl-1-phenyl-imidazol 6 in 7-(1-Phenyl-imidazolyl-2)-1-aza-bicyclo-[2,2,1]heptan 7.



\* Eingegangen am 1. Dezember 1975

\*\* Prof. A. Marxer, Experte, Departement Forschung, Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, Postfach, CH-4002 Basel

Tabelle 1: 1-Aza-bicyclo[2,2,1]heptane

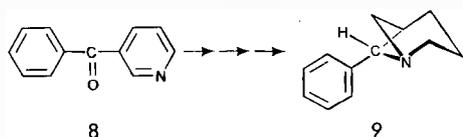


Nr.	R	Kp °C/Torr Base	Smp. °C Hydrochlorid	Mol-Gew. MS	NMR H 7 in ppm
5a*		165 bis 167/10	153 bis 154	215	3,77 s
5b*	4-Cl	104 bis 106/0,01	214 bis 216	207	3,70 s
5c*	4-OCH <sub>3</sub>	115/0,01	(165) bis 171	203	3,75 s
7*	statt 	Zersetzung	202 bis 204	239	4,78 s

Der Syntheseweg entspricht dem unter den Formeln 1 bis 5 gezeigten. Das Produkt 7 liess sich nicht unzersetzt destillieren, lieferte jedoch ein kristallines Dihydrochlorid. Das Proton an C7 gab im NMR-Spektrum bei 4,8 ppm das charakteristische, scharfe Singulett.

### 3. Versuche zur Darstellung von 7-phenyl-1-aza-bicyclo[3,1,1]heptan

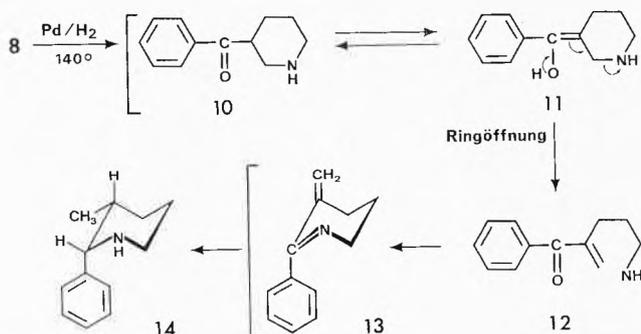
Unterwirft man 3-Benzoylpyridin 8 einer gleichen Reaktionsfolge, wie sie unter 1 bis 5 beschrieben wurde, so sollte ein 7-Phenyl-1-aza-bicyclo[3,1,1]heptan 9 entstehen.



Wir haben das Ziel 9 vorderhand nicht erreicht, möchten jedoch kurz über den unerwarteten Ausgang der katalytischen Hydrierung von 8 berichten. Im Gegensatz zu 1 zeigte 8 mit Pd unter Druck bei 70°C keine Wasserstoffaufnahme. Bei 100°C entstanden Gemische aus dem gesuchten  $\alpha$ -Phenyl-3-piperidin-methanol, neben Di- und Tetrahydropyridinen und einer Sauerstofffreien Verbindung der Zusammensetzung C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N. Diese bildete sich bei 140°C als alleiniges Produkt. Die Hydrierung mit PtO<sub>2</sub> in Eisessig gab Gemische aus dem gesuchten  $\alpha$ -Phenyl-3-piperidin-methanol und dem durch vollständige Hydrierung entstandenen  $\alpha$ -Cyclohexyl-3-piperidin-methanol. Dieses wurde beim Aushydrieren als einziges Reaktionsprodukt erhalten. Von Interesse war das Endprodukt der Pd-Hydrierung, bei welchem es sich nicht, wie erwartet, um 3-Benzylpiperidin, sondern um 3-Methyl-2-phenyl-piperidin 14 handelte. (Im NMR zeigte 14 nur ein Benzylproton bei

3,85 ppm [Doublett] und eine Methylgruppe als scharfes Doublett bei 0,75 ppm. Nach dem Massenspektrum beträgt das Molgewicht 175.) Eine Erklärung für die unerwartete, zu 14 führende Gerüstumlagerung wird in den Formeln 9 bis 14 dargestellt. Sie beruht auf einer Ringöffnung des als Zwischenprodukt formulierten Aminoketons 10  $\rightarrow$  12. Dieser Deutung wurde der Vorzug gegeben gegenüber der Annahme, das Piperidin-methanol spalte schon während der Hydrierung Wasser ab zum gesuchten Bicyclus 9, welcher unter hydrogenolytischer Spaltung der Bindung zwischen 1 und 6 Ringöffnung zum Phenyl-methyl-piperidin 14 erleiden könnte. Wir haben schliesslich das  $\alpha$ -Phenyl-3-piperidin-methanol\* auf folgendem Umweg in guter Ausbeute hergestellt: Schutz der Ketogruppe in 8 als Äthylenketal, Reduktion, Spaltung des Ketals, Reduktion der Ketogruppe mit Lithium-Aluminiumhydrid. Das aus dem Phenyl-3-piperidin-methanol gebildete Chlorid wurde mit K-tert. Butylat in tert. Butylalkohol behandelt, lieferte aber neben unverändertem Chlorid nur Phenyl-piperidinmethanol und undestillierbare Polymerisate.

Der Unterschied des Ringschlussvermögens von  $\alpha$ -Phenyl-3-piperidinylmethylchlorid und den unter 1. gebrauchten  $\alpha$ -Aryl-4-piperidinylmethylchloriden 4 ist also enorm gross.



Für Diskussionen der theoretischen Aspekte danke ich Prof. A. Eschenmoser, für experimentelle Mitarbeit den Herren J. Lampert und B. Müller. Die NMR- und Massenspektren wurden in den physikalischen Laboratorien der CIBA-GEIGY AG aufgenommen. Ich danke den Herren Dr. H. Führer, Dr. G. Rist und Dr. R. Zürcher für Aufnahmen und Diskussionen. Die Elementaranalysen verdanke ich Herrn Dr. W. Padowetz, mikroanalytische Laboratorien der CIBA-GEIGY AG.

### Experimenteller Teil

1.1. *Hydrierung von Benzoylpyridinen*: z.B. 4-(4-Methoxy-benzoyl)-pyridin **1c** zum  $\alpha$ -(4-Methoxy-phenyl)-4-piperidin-methanol **2c**

Hydrierung von 4-(4-Methoxy-benzoyl)-pyridin in 10- bis 12-facher Menge Äthanol mit 5% Pd-C-Katalysator, 100 bar Druck, 100°C, 12 Std. Der kristalline Alkohol-Rückstand wird aus Essigester umgelöst, *F* 130 bis 132°C; Hydrochlorid **3c**; *F* 200 bis 201°C.

$\alpha$ -(4-Chlorphenyl)-4-piperidin-methanol **2b** und **3b** in Eisessig mit PtO<sub>2</sub> vgl. [5]\*

1.2.  $\alpha$ -Aryl-4-piperidinyl-methylchloride **4a** bis **4c**

0,1 Mol  $\alpha$ -Aryl-4-piperidinmethanol-Hydrochlorid, gelöst in Chloroform wird mit 0,2 Mol SOCl<sub>2</sub> in Chloroform versetzt und 6 bis 12 Std. unter Rückfluss gekocht, unter Vakuum verdampft, mit CHCl<sub>3</sub> und Benzol nochmals verdampft und getrocknet. Das Chlorid wird roh weiterverwendet.

1.3. 7-Aryl-1-aza-bicyclo [2,2,1] heptane **5a** bis **5c**

0,1 Mol des rohen Chlorides **4** werden in 150 ml tert. Butanol vorgelegt und mit 0,4 Mol K-tert. Butylat bei 20°C versetzt und 4 Std. bei 80°C gerührt. Man versetzt mit 100 ml Wasser, extrahiert mit Äther, zieht das Äther-tert. Butanol-Gemisch mit 2N Salzsäure aus und gewinnt aus der Salzsäure mit Natronlauge und Extraktion mit Äther die Verbindungen **5a** bis **5c**.

(Siedepunkte der Basen, Schmelzpunkte der Hydrochloride, MS, NMR vgl. Tabelle 1.)\* Ausbeuten 50 bis 84%.

2.1. 2-Isonicotinoyl-1-phenyl-imidazol **6**

Zu 0,6 Mol einer Äthylmagnesiumbromid-Lösung in 140 ml Tetrahydrofuran gibt man 0,6 Mol (86,5 g) 1-Phenyl-imidazol in 250 ml Tetrahydrofuran und erwärmt 2 Std. unter Rückfluss. Man tropft bei Zimmertemperatur 0,5 Mol 4-Cyanpyridin in 150 ml Tetrahydrofuran zu, kocht unter Rückfluss weitere 4 Stunden, giesst auf Ammonchloridlösung, nimmt das Öl in Äther auf, extrahiert mit 600 ml 2N Salzsäure und gewinnt daraus mit Lauge und Äther die Verbindung **6**, die aus Aceton umkristallisiert wird. *F* 96 bis 97°C\*.

2.2.  $\alpha$ -[1-Phenyl-imidazolyl-2]-4-piperidinmethanol

Hydrierung nach 1.1. Rohbase: ein langsam kristallisierendes Harz\*. Dihydrochlorid: *F* 226°C Zersetzung\*.

2.3.  $\alpha$ -(1-Phenyl-imidazolyl-2)-4-piperidinyl-methylchlorid nach 1.2.

2.4. 7-(1-Phenyl-imidazolyl-2)-1-aza-bicyclo [2,2,1] heptan\* nach 1.3.

Ausbeute 25%.

### Literaturverzeichnis

- 1 V. Prelog und E. Cerkovnikov: Ann. Chim. 525 (1936) 292.
- 2 z.B. P.G. Gassmann et al.: Tetrahedron Letters 1972, 875, 3773;  
P.G. Gassmann et al.: J. Amer. Chem. Soc. 93 (1971) 5899, 95 (1973) 449.
- 3 A. Marxer: Helv. Chim. Acta 52 (1969) 262.
- 4 A. Marxer: International Congress of Heterocyclic Chemistry, Ljubljana 1975, im Druck.
- 5 G. Cavallini et al.: Farmaco Ed. Sci. 12 (1958) 853.

\* Die aufgeführten Verbindungen ergaben korrekte, mikroanalytische Daten.

## Ein einfacher Lichtabsorptionsdetektor für die Durchlauf-Dünnschichtchromatographie\*

H. U. Schmid, Y. Cramer und H. Arm\*\*

Institut für Organische Chemie der Universität Bern

### Summary

Description is given of a photometric detector for continuous-flow thin-layer chromatography. The detection takes place directly on the thin-layer foil during the separation of sample components. The detector has a maximum of sensitivity at 550 nm. The detection limit is about 10<sup>-9</sup> grams.

Die Auswahl optimaler Fliessmittel für Trennungen, welche mit Hilfe der Hochdruck-Säulenchromatographie ausgeführt werden sollen, kann in Vorversuchen erfolgen. Dazu eignet sich besonders die Durchlauf-Dünnschichtchromatographie, bei welcher das Fliessmittel kontinuierlich auf die Dünnschicht aufgebracht und nach einer bestimmten Laufstrecke von ihr abge-

dampft wird; dadurch wird eine konstante Fließgeschwindigkeit auf der Schicht gewährleistet, was die Korrelation der Retentionsdaten der Dünnschicht- und Säulenchromatographie vereinfacht. Um eine visuelle Kontrolle der Trennung der Probenkomponenten zu umgehen, wurde ein einfacher Detektor entwickelt, mit welchem sichtbares Licht absorbierende Stoffe während ihrer Wanderung auf der Dünnschicht nachgewiesen werden können.

### Durchlaufkammer

Die Durchlaufkammer ist in Abb. 1 schematisch dargestellt. Die Dünnschichtfolie *f* (es eignen sich nur Folien mit durchsichtigen Kunststoffträgern) ist mit der Schicht nach oben waagrecht eingespannt. Ihre vordere Querkante ist nach unten in den Fliessmitteltrog *t* gebogen. Der Abstand zwischen Folie und Deck-

\* Eingegangen am 1. Dezember 1975

\*\* Prof. H. Arm, Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Erlachstrasse 9a, CH-3012 Bern

platte d beträgt 2 mm. Zwei Bohrungen b in der Deckplatte ermöglichen die Probenaufgabe mit Hilfe von Mikropipetten. Die Fließmittelzufuhr erfolgt mit einer Schlauchquetschpumpe über das Rohr z in die Vorkammer k, welche ein Ablaufrohr a enthält. Vorkammer und Fließmitteltrog kommunizieren durch das Verbindungsrohr r. Die Fließmittelzufuhr wird so eingestellt, dass beständig ein kleiner Überschuss durch das Ablaufrohr wegfliessen. Dadurch wird eine konstante

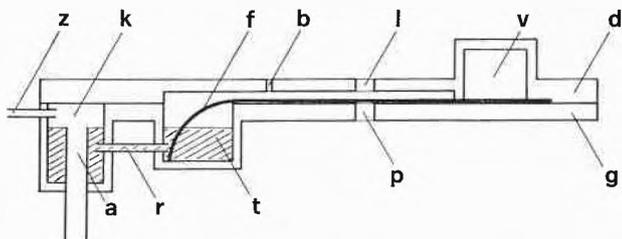


Abb. 1: Durchlaufkammer; Erklärungen im Text

Höhe des Fließmittelhorizontes im Fließmitteltrog und damit eine konstante Eintauchtiefe der Dünnschichtfolie in das Fließmittel erreicht. Über dem Folienende befindet sich der Verdampfungsraum v, in welchem mit einer Saugpumpe Unterdruck so eingestellt wird, dass das Fließmittel genau beim Eintritt in den Verdampfungsraum von der Schicht weg verdunstet. Die Bestimmung der Fließgeschwindigkeit auf der Dünnschicht wurde in einer früheren Mitteilung [1] beschrieben.

Die Durchlaufkammer befindet sich in einem lichtdichten Luftthermostat, welcher auch die Elektronik des Detektors enthält.

### Detektor

Der Nachweis der Probenkomponenten beruht auf ihrer Lichtabsorption im sichtbaren Wellenbereich. Dabei wird Licht von bestimmter Wellenlänge auf die Dünnschicht gestrahlt und der durchtretende Anteil mit einem Photowiderstand gemessen. Es gelangt ein differentielles Verfahren zur Anwendung, indem die Absorption des Probenflecks (Messpunkt) mit derjenigen einer «leeren» Stelle der Dünnschicht (Referenzpunkt) verglichen wird.

Als Lichtquelle wird eine Halogenlampe verwendet, welche in einer optischen Bank auf das gemeinsame Ende eines Lichtfaserleiterpaares fokussiert wird, dessen beide andern Enden in die Bohrungen l am Mess- und Referenzpunkt münden. Zwischen Halogenlampe und Lichtleiter befindet sich ein Grünfilter (Bandfilter Agfa-Gevaert U 535) mit einem Transparenzmaximum bei 535 nm.

In den beiden Bohrungen p der Grundplatte g befinden sich zwei Photowiderstände (Clairex Typ 5 CdS) mit einem Empfindlichkeitsmaximum bei 550 nm. Aus der Transparenzkurve des Grünfilters und der Empfind-

lichkeitskurve der Photowiderstände ergibt sich die Empfindlichkeitskurve des gesamten Detektorsystems in Abhängigkeit von der Wellenlänge; sie erstreckt sich von 500 bis 590 nm und hat ein Maximum bei 550 nm. Die beiden Photowiderstände sind Glieder einer symmetrischen Wheatstone-Brücke, deren Spannungsänderung auf einem Potentiometerschreiber registriert wird.

### Trennbeispiel

Folgende rote Azofarbstoffe wurden getrennt: 1-[(o-methoxyphenyl)azo]-2-Naphthol (im folgenden mit «o» bezeichnet), 1-[(m-methoxyphenyl)azo]-2-Naphthol («m»), 1-[(p-methoxyphenyl)azo]-2-Naphthol («p»), 1-[(p-n-butylphenyl)azo]-2-Naphthol («b») und N-äthyl-1-[(p-phenylazophenyl)azo]-2-Naphthylamin («pp»). 1 µl einer Mischung von je 0,025 mg·ml<sup>-1</sup> der Farbstoffe in Oktan wurde in der beschriebenen Durchlaufkammer mit den Fließmitteln Toluol allein und Toluol mit Zusätzen von 1, 2 bzw. 5% Äthanol auf einer Dünnschichtfolie Polygram Sil G (Macherey-Nagel) mit einer Silicagel-Schichtdicke von 0,25 mm aufgetrennt.

Der Abstand Fließmittelauftragungsort – Fließmittelfront betrug etwa 7,5 cm. Die Detektoren waren 4 cm vom Probenauftragungsort entfernt angebracht.

Abb. 2 zeigt ein typisches Chromatogramm. Die negative Bande, welche 9,5 min nach dem Zeitpunkt der Probenauftragung erscheint, wird durch das Lösungsmittel Oktan verursacht. Es kann angenommen werden,

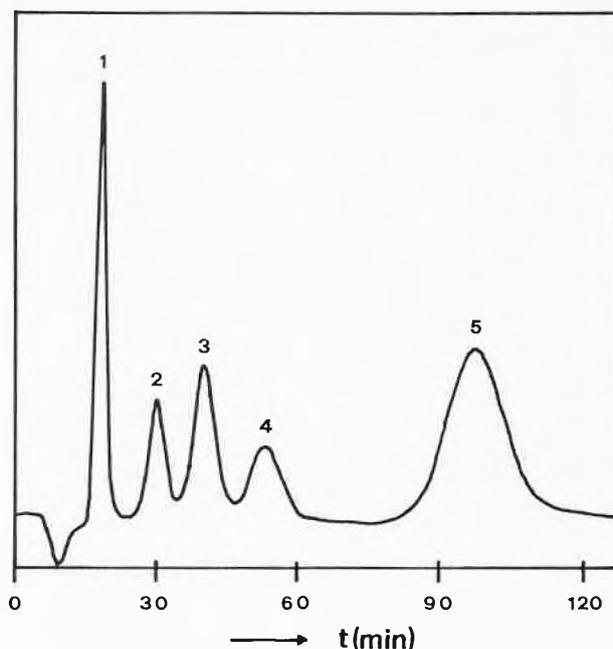


Abb. 2: Trennung eines Gemisches von Azofarbstoffen. Fließmittel: Toluol + 2% Äthanol. t: Retentionszeit. 1: n-Äthyl-1-[(p-phenylazo-phenyl)-azo]-2-Naphthylamin, 2: 1-[(p-n-butylphenyl)azo]-2-Naphthol, 3: 1-[(p-methoxyphenyl)azo]-2-Naphthol, 4: 1-[(m-methoxy-phenyl)azo]-2-Naphthol, 5: 1-[(o-methoxyphenyl)azo]-2-Naphthol

dass Oktan ungefähr mit der Fließmittelgeschwindigkeit  $u$  auf der Dünnschicht wandert:  $u = 4/9,5 = 0,42 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$ . Die unterschiedlichen Bandenhöhen sind auf Unterschiede in der Lichtabsorption der Komponenten bei 550 nm zurückzuführen. Die Basisbreiten der Banden nehmen direkt proportional mit den Retentionszeiten zu; bei quantitativen Bestimmungen müssen die Bandenflächen entsprechend korrigiert werden.

In Tabelle 1 sind die Retentionszeiten der Farbstoffe in Abhängigkeit von der Fließmittelzusammensetzung aufgeführt.

Tabelle 1: Retentionszeiten

Äthanolzusatz [%]	Retentionszeiten der Farbstoffe [min]				
	pp	b	p	m	o
0	17,5	39	61	90	162
1	18,5	35	51	71	131
2	18,0	31	42	55	100
5	16,5	23	28	34	58

Die Zahl der theoretischen Trennstufen  $N$  wird wie folgt berechnet:

$$N = 16 \left( \frac{a}{b'} \right)^2 \quad (1)$$

( $a$ : Distanz Probenauftragungsort–Detektor in [cm],  $b'$ : Probenfleckdurchmesser in Fließrichtung in [cm]). Da der Detektor den durchwandernden Probenfleck anzuzeigen beginnt, wenn die vordere Peripherie (in Fließrichtung) des Flecks die hintere Peripherie des Detektors erreicht, und die Anzeige endet, wenn die hintere Peripherie des Flecks die vordere Peripherie des Detektors verlässt, wird der Durchmesser des Flecks um den Betrag  $d$  (= Detektordurchmesser) zu gross angezeigt; die Beziehung (1) muss entsprechend korrigiert werden:

$$N = 16 \left( \frac{a}{b-d} \right)^2 \quad (2)$$

( $b$ : scheinbarer Probenfleckdurchmesser in Fließrichtung in [cm]).

Durch Einsetzen von

$$\begin{aligned} a &= t_c \cdot v \\ b &= b_c \cdot v \\ d &= d_c \cdot v \end{aligned}$$

( $v$ : Wanderungsgeschwindigkeit des Probenflecks auf der Dünnschicht,  $t_c$ : Retentionszeit auf dem Chromatogramm in [min],  $b_c$ : Basisbreite der Bande auf dem Chromatogramm in [min],  $d_c$ : auf die Dimensionen des Chromatogramms umgerechneter Detektor«durchmesser» in [min]) in Gl. (2) folgt:

$$N = 16 \left( \frac{t_c}{b_c - t_c(d/a)} \right)^2 \quad (3)$$

Tabelle 2 enthält die nach Gl. (3) berechneten Werte von  $N$  und die Werte von  $b'$  der Farbstoffe bei der Trennung mit reinem Toluol als Fließmittel;  $a = 4 \text{ cm}$ ,  $d = 0,4 \text{ cm}$ .

Tabelle 2: Berechnete Werte  $N$  und  $b'$ 

Farbstoff	$t_c$ [min]	$b_c$ [min]	$N$	$b'$ [cm]
pp	17,5	4,5	648	0,63
b	39	10	654	0,63
p	61	17	501	0,71
m	90	25	506	0,71
o	162	41	683	0,61

Die Zahl theoretischer Trennstufen pro cm Dünnschicht beträgt im Mittel 150. Die unterste Nachweisgrenze des Detektors liegt ungefähr bei  $10^{-9}$  Gramm, kann aber mit relativ einfachen Mitteln gesteigert werden. Die beschriebene Apparatur weist folgende Vorteile auf: relativ einfache Handhabung; es können viele Trennungen nacheinander auf derselben Dünnschichtfolie durchgeführt werden; die Trennung kann direkt auf der Schicht verfolgt werden, eine zusätzliche visuelle oder densitometrische Kontrolle nach der Trennung ist unnötig. Der Fließmittelwechsel ist etwas umständlich, kann aber durch Verwendung mehrerer Durchlaufkammern mit verschiedenen Fließmitteln umgangen werden. Es ist vorgesehen, die Detektion auf den gesamten sichtbaren und den UV-Bereich auszuweiten und die Methode auch für quantitative Analysen und für Gradientelution auszubauen.

Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Kredit Nr. 252671) ermöglicht.

#### Literatur

- 1 M. Schweingruber, Y. Cramer und H. Arm: *Chimia* 29 (1975) 301.