

**Untersuchungen zur *Friedel-Crafts*-Reaktion.
XVI. Darstellung isomerer 2-Acyl- und 3-Acyl-4-methoxy-
phenole**

Robert Martin

Ets. CLIN-MIDY, 91301 Massy, Frankreich

(Eingegangen 16. Oktober 1980. Angenommen 7. November 1980)

Studies on the Friedel-Crafts Reaction. Preparation of Isomeric 2-Acyl- and 3-Acyl-4-methoxy Phenols

Acylation of 4-methoxy phenol according to *Friedel* and *Crafts*, as well as the rearrangement of its esters according to *Fries* lead always to 2-acyl-4-methoxy phenols or to their demethylated compounds. The unknown 3-acyl-4-methoxy phenols were prepared in two steps: First, the ester is acylated with the corresponding acyl chloride and SnCl_4 in nitromethane. In the second step the resulting ketoesters are hydrolysed. This is a general method. The yields of *meta*-acylphenols are between 40 and 90%. The isomeric 2-acyl-4-methoxyphenols which were partly unknown or accessible only in low yields have also been prepared for comparative spectral studies (UV, IR, NMR, MS) of *ortho*- and *meta*-acylphenols.

(*Keywords: Friedel-Crafts acylation; Fries rearrangement; Ketoesters; Spectral data*)

Einleitung

Für die Synthese von 2-Acyl-4-methoxyphenolen wurden bereits verschiedene Methoden veröffentlicht: Die Umsetzung einer Mischung von 4-Methoxyphenol und einer aliphatischen Säure in Gegenwart von BF_3^1 oder die *Friessche* Verschiebung mit BF_3^1 bzw. mit $\text{AlCl}_3^{2,3}$. Im speziellen Fall der Verschiebung des 4-Methoxyphenylbenzoats erhält man allerdings nur 10% des erwarteten Hydroxyketons neben Hydrochinonmono- und -diester³.

Die orientierenden Effekte der beiden Substituenten des 4-Methoxyphenols wirken sowohl bei der Acylierung als auch bei der *Friesschen* Verschiebung gegeneinander. Der Ort der Substitution wird dabei *ausschließlich* von der Hydroxygruppe bestimmt. Deshalb ist es sehr schwierig, eine Acylgruppe in *meta*-Stellung zur Hydroxygruppe ein-

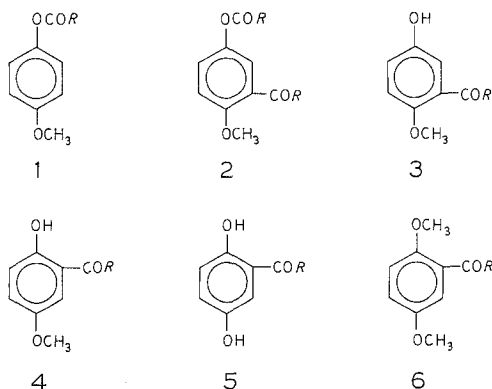
zuführen: ein einziges Beispiel wurde berichtet^{4,5} [Acylierung von 4-Methoxyphenol mit *p*-Nitrobenzoylchlorid, AlCl_3 , CS_2 , 4 h, 25°C zu 4-Methoxy-3-(*p*-nitrobenzoyl)-phenol], dieses wurde jedoch von uns als irrtümlich erkannt.

In der vorliegenden Untersuchung soll zunächst die von *Tadkod*⁴ erhaltene Substanz identifiziert werden und eine allgemein anwendbare Methode für die gezielte Darstellung der 3-Acyl-4-methoxyphenole beschrieben werden. Andererseits wurden die isomeren 2-Acyl-4-methoxyphenole, die zum großen Teil unbekannt waren oder mit sehr geringen Ausbeuten erhalten wurden, dargestellt, um eine vergleichende spektroskopische Untersuchung (UV, IR, NMR, MS) durchzuführen.

Ergebnisse und Diskussion

Die Strukturformeln der Verbindungen sind im Schema 1 zusammengestellt.

Schema 1



- a $R = \text{C}_2\text{H}_5$
- b $R = \text{C}_9\text{H}_{19} (n)$
- c $R = \text{C}_4\text{H}_9 (tert)$
- d $R = \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$
- e $R = \text{C}_6\text{H}_5$
- f $R = \text{C}_6\text{H}_4 - p - \text{NO}_2$
- g $R = \text{C}_6\text{H}_4 - p - \text{OCH}_3$
- h $R = \text{C}_6\text{H}_4 - p - \text{OH}$

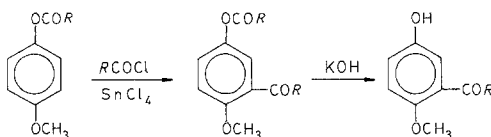
Zuerst wurde das Experiment von *Tadkod*⁴ wiederholt, nämlich die Reaktion von *p*-Nitrobenzoylchlorid mit 4-Methoxyphenol in Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von AlCl_3 als Katalysator. Das angegebene

meta-Acylphenol **3f** oder das *ortho*-Acylphenol **4f** konnten nicht erhalten werden. Es bildet sich nur 4-Methoxyphenyl-*p*-nitrobenzoat (**1f**) mit 86% Ausbeute. Der Schmp. 117 °C stimmt mit dem angegebenen⁴ überein. Die Strukturen der Hydroxyketone **3f** und **4f**, die ich nach einer neuen Methode dargestellt habe, wurden zweifelsfrei durch ihre NMR-Spektren bestätigt (Tab. 2).

Synthese der 3-Acyl-4-methoxyphenole **3**

Die Synthese der *meta*-acylierten Verbindungen läßt sich realisieren, wenn man den +M-Effekt der Hydroxygruppe vermindert, indem man sie mit dem gleichen Acylrest verestert, mit dem man den Kern substituieren will:

Schema 2



Es wurde die Methode benutzt, die früher für die Darstellung von 5-Acylguajakolen⁶ angewandt worden war, und der Einfluß der Dauer der Acylierung untersucht, um die besten Bedingungen zu erreichen. Mit Erfolg konnten so die entsprechenden Ester mit den Chloriden der Propion-, Dekan-, Phenylessig-, Benzoe-, *p*-Nitrobenzoe- und *p*-Methoxybenzoesäure acyliert werden (Tab. 1). Die Ketoester gaben nach Verseifung mit quantitativer Ausbeute die 3-Acyl-4-methoxyphenole. Die Art der Acylgruppe beeinflußt dabei die Acylierung, wie im folgenden gezeigt wird.

Aliphatische und arylaliphatische Gruppen

Die Acylierung der Ester des 4-Methoxyphenols mit linearen aliphatischen Säuren (**1a**, **1b**) führte nach 48 Stunden mit Ausbeuten von 56% bzw. 41% zu den *meta*-Ketoestern **2a** und **2b** neben 15% der *ortho*-Acylphenole **4a** und **4b**.

Der Ester der Pivalonsäure **1c** unterliegt einer Heterolyse gefolgt von totaler Zersetzung. In diesem Fall bildete sich kein *meta*-Ketoester und kein Acylphenol, was sicherlich durch die sterische Hinderung bzw. durch die Unbeständigkeit des gebildeten Acylkations bedingt ist^{7,8}. Neben teerigen Produkten erhielt man 15% des Ausgangsesters und 15% des Heterolyseprodukts.

Der Ester der Phenylessigsäure **1d** gab insgesamt 75% an *meta*-acylierten Produkten: 60% des *meta*-Ketoesters **2d** und 15% des *meta*-

Tabelle 1. *Acylierung der Ester 1a—1g mit den entsprechenden Säurechloriden in Gegenwart von SnCl₄. Die Reaktionen wurden in Nitromethan bei 20°C durchgeführt**

Ester	Reaktions- dauer (h)	4-Methoxy- phenol (%)	Ausgangs- produkt	<i>meta</i> - Keto- ester	<i>meta</i> - Acyl- phenol	<i>ortho</i> - Acyl- phenol
			1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
1 a	1		75	25		
	6		36	52		
	48		20	56		13
1 b	1		100			
	6		67	32		
	48		32	41		17
1 c	1		36			
	6		30			
	48	17	16			
1 d	1		27	36		
	6		15	57	6	3
	48		7	60	14	19
1 e	1		62	38		
	6		32	68		
	48		5	90		
1 f	1		92	7		
	6		75	21		
	48		39	49		
1 g	(6 Tage)		32	50		
	1		60	40		
	6		34	60		
	48		15	73		

* Die Mengen an 4-Methoxyphenol und seiner Ester **1** wurden gaschromatographisch bestimmt. Die Ausbeuten der *meta*-Ketoester **2** und der Acylphenole **3** und **4** wurden in der schon beschriebenen Weise¹⁹ durch Kombination von Dünnschichtchromatographie und UV-Spektroskopie abgeschätzt.

Acylphenols **3d**, das durch Heterolyse des Ketoesters **2d** gebildet wurde. Neben den Verbindungen **2d** und **3d** fand man 20% *ortho*-Acylphenol **4d**.

Aromatische Acylgruppen

Die Acylierung der Ester **1e** und **1g** führte mit 90 bzw. 75% Ausbeute zu den *meta*-Ketoestern **2e** und **2g**.

Einwirkung von *p*-Nitrobenzoylchlorid auf den Ester **1f** ergab selbst nach 6 Tagen nur 50% des *meta*-Ketoesters **2f**.

Mit den aromatischen Estern **1 e**, **1 f** und **1 g**, die stabiler sind als die aliphatischen, erhielt man in Gegenwart von $\text{SnCl}_4/\text{CH}_3\text{NO}_2$ nur *meta*-Ketoester, da keine Heterolyse stattfindet. Die beschriebenen Acylierungen verliefen durchwegs ohne Entmethylierung.

Synthese der 2-Acyl-4-methoxyphenole **4**

Zur Verbesserung der Darstellung der 2-Acyl-4-methoxyphenole wurden für aliphatische und aromatische Reste zwei verschiedene Methoden angewandt.

1. Darstellung der *ortho*-Hydroxyaryl-alkyl-ketone **4 a—4 d** durch *Friessche* Verschiebung der Ester **1 a—1 d**.

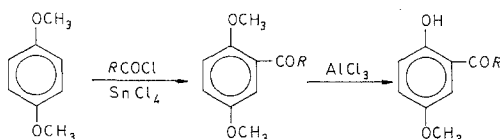
Die Einwirkung von TiCl_4 während 1 Stunde bei 120°C lieferte mit Ausbeuten von 60 bis 74% bei den Estern der Propion-, Dekan- und Phenylessigsäure (**1 a**, **1 b**, **1 d**) die Produkte der *Friesschen* Verschiebung **4 a**, **4 b** und **4 d**. Die Ausbeute verminderte sich bei den Benzoesäureestern **1 e**, **1 f** und **1 g** auf 20 bis 35%.

Der Ester der Pivalonsäure **1 c** lieferte wegen seiner Unbeständigkeit kein *ortho*-Hydroxyketon.

2. Darstellung der *ortho*-Hydroxybenzophenone **4 e—4 h** durch Acylierung.

Der zweite gewählte Weg, zur Darstellung der 2-Acyl-4-methoxyphenole, besteht darin, den Dimethylether des Hydrochinons zu acylieren und die so erhaltenen Dimethoxybenzophenone **6** selektiv zu entmethylieren. Die schon in der Literatur beschriebenen Synthesen dieser Art verwenden AlCl_3 als Katalysator in apolaren oder wenig polaren Lösungsmitteln und führen je nach Reaktionstemperatur zum Aroyldiether⁹⁻¹⁵ — wenn man bei 0 bis 20°C arbeitet — oder — unter Rückfluß — zum Aroylmonoether^{2, 9, 12-14, 16}. Hier wird eine Acylierung in Nitromethan bei 20°C in Gegenwart von Zinnchlorid vorgeschlagen, die mit einer Ausbeute zwischen 78 und 94% ausschließlich Aroyldiether liefert. Die selektive Entmethylierung in *ortho*-Stellung zur Carbonylgruppe wird anschließend in demselben Lösungsmittel mit AlCl_3 nach einem bereits beschriebenen Mechanismus¹⁷ durch geführt (Ausbeute 65%). Bei Verbindung **6 g** vermindert sich die Ausbeute auf 27%, vermutlich wegen der Anwesenheit von drei Methoxy-Gruppen.

Schema 3



Dank

Mein Dank gilt Herrn *J. Burkhard* für seine Mitarbeit bei der Literatursuche, sowie den Herren *H. Demarne* (NMR), *M. Briot* (Elementaranalysen), *J.-M. Betoux* (GC) und Frau *E. Touchat* (UV). Besonders danke ich auch Herrn *P. Demerseman* für viele fruchtbare Diskussionen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte bis zu 60 °C wurden auf einer *Koflerbank* bestimmt, höhere Schmelzpunkte wurden in einem Kapillarröhrchen mit einem *Tottoli*-Apparat gemessen. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 257 in CCl₄ (**1 a**—**1 d**, **2 a**, **2 b**, **3 b**, **3 d**, **4 a**, **4 b**, **4 d**), in CH₂Cl₂ (**1 f**, **1 g**, **2 f**, **2 g**, **3 f**, **3 g**, **4 f**, **4 g**) oder als KBr-Preßling (**1 e**, **2 e**, **3 a**, **3 e**, **4 e**, **4 h**) gemessen. Die UV-Spektren wurden mit einem Spektrophotometer Jobin-Yvon „Duospac“ in 96%igem Ethanol als Lösungsmittel aufgenommen. Die ¹H-NMR-Spektren wurden bei 60 MHz in CDCl₃-Lösungen mit Hexamethyldisiloxan als innerem Standard registriert. Die für die Strukturzuordnung sehr wichtigen Ergebnisse sind als δ -Werte in ppm, die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Auch die Massenspektren, über die anderweitig berichtet wird¹⁸, bestätigen die vorgeschlagenen Strukturen. Die gaschromatischen Untersuchungen wurden mit einer Glassäule (4% XE 60 auf Chromosorb GHP) durchgeführt. Alle beschriebenen Substanzen ergaben Elementaranalysen (C, H, eventuell N), die mit der Theorie auf $\pm 0,3\%$ übereinstimmen.

Im folgenden sind einige typische Synthesen beschrieben. Die Spektren sind in den Tabellen 2 bis 4 zusammengefaßt.

3-p-Nitrobenzoyl-4-methoxyphenyl-p-nitrobenzoat (2 f)

Zu 1,37 g (5 mmol) von 4-Methoxyphenyl-*p*-nitrobenzoat gibt man 5 cm³ einer 1-*M*-Lösung von *p*-Nitrobenzoylchlorid in Nitromethan und fügt dann auf einmal bei 0 °C 1,2 cm³ (0,01 mol) SnCl₄ hinzu. Die Mischung wird 48 h bei 20 °C gehalten und anschließend in 100 cm³ 2 *N* HCl gegossen. Man extrahiert mit Ether und wäscht bis zur Neutralität mit Wasser. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt auf Kieselgel (Merck, Art. 5717) mit Benzol-Ethylacetat (9:1, Vol.) als Laufmittel chromatographiert. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man schließlich 1,04 g (49%) des *meta*-Ketoesters **2 f**.

3-p-Nitrobenzoyl-4-methoxyphenol (3 f)

Man löst 5 g 3-*p*-Nitrobenzoyl-4-methoxyphenyl-*p*-nitrobenzoat in 50 cm³ Methanol, fügt 5 cm³ Natronlauge hinzu und erhitzt 1 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten gießt man in 1 dm³ Wasser und säuert mit HCl an. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 3,2 g *meta*-Acylphenol **3 f** (100%), das durch Chromatographie auf Kieselgel mit Benzol-Ethylacetat (9:1, Vol.) gereinigt und schließlich aus Benzol umkristallisiert wird.

2,5-Dimethoxy-4'-nitro-benzophenon (6 f)

Man mischt 6,9 g Hydrochinondimethylether (0,05 mol) und 50 cm³ einer 1-*M*-Lösung von *p*-Nitrobenzoylchlorid in Nitromethan und gibt bei 0 °C auf einmal 12 cm³ SnCl₄ hinzu. Nach 1 h bei 20 °C wird wie üblich aufgearbeitet.

Tabelle 2. *NMR-Spektren der ortho- und meta-Hydroxybenzophenone mit einer NO₂-, OCH₃- oder OH-Gruppe in 4'-Stellung*

Verb. Nr.	—OCH ₃ δ (ppm)	δ (ppm)	H aromatisch J (Hz)	—OH δ (ppm)
3 f	OCH ₃ 3,57	H _{3'} —H _{5'} 8,29 H _{2'} —H _{6'} 7,93 H ₂ —H ₅ —H ₆ 6,98	$J_{AA'BB'} = 9$	OH 5,48
4 f	OCH ₃ 3,63	H _{3'} —H _{5'} 8,27 H _{2'} —H _{6'} 7,80 H ₃ 6,83 H ₆ 6,95 H ₅ 7,15	$J_{AA'BB'} = 9$ $J_{H_3H_5} = 3$ $J_{H_5H_6} = 9$	OH 11,31
3 g	OCH _{34'} 3,55 OCH ₃₄ 3,78	H _{3'} —H _{5'} 6,85 H _{2'} —H _{6'} 7,72 H ₂ —H ₅ —H ₆ 6,80	$J_{AA'BB'} = 9$	OH Signal zwischen 4 und 8
4 g	OCH _{34'} 3,65 OCH ₃₄ 3,80	H _{3'} —H _{5'} 6,95 H _{2'} —H _{6'} 7,68 H ₃ —H ₅ —H ₆ 7,04	$J_{AA'BB'} = 9$	OH 11,40
4 h	OCH ₃ 3,82	H _{3'} —H _{5'} 6,92 H _{2'} —H _{6'} 7,65 H ₃ —H ₅ —H ₆ Signale zwischen 6,85 und 7,45	$J_{AA'BB'} = 9$	OH ₁ 11,45 OH _{4'} 5,35

Tabelle 3. *Physikalische und spektroskopische Daten der Ester 1 und der Ketoester 2*

Verb. Nr.	Sdp. oder Schmp.		UV-Spektren			IR-Spektren (cm ⁻¹)	
	Gef. (°C)	Lit. (°C)	λ nm (log ₁₀ ε)			ν _{C=O} Ester	ν _{C=O} Keton
1 a	Sdp. ₃₈ = 158	Sdp. ₁₅ = = 138—140 ²⁰	224 (3,88)	277 (3,28)	283 (3,20)	1760	—
1 b	Sdp. ₁₂ = 208 24,5		223 (3,91)	277 (3,27)	283 (3,18)	1760	—
1 c	Sdp. ₁₈ = 146	Sdp. ₁₈ = 142 ²¹	224 (3,91)	278 (3,28)	284 (3,19)	1750	—
1 d	Sdp. ₁₂ = 203 35		225 (3,96)	278 (3,26)	284 (3,18)	1760	—
1 e	89	88—89 ²¹	228 (4,27)	274 (3,68)	—	1735	—
1 f	117		223 (4,09)	260 (4,18)	—	1740	—
1 g	125		214 (4,26)	261 (4,36)	—	1730	—
2 a	flüssig		217 (4,26)	244 (3,85)	313 (3,49)	1765	1685
2 b	flüssig		218 (4,34)	243 (3,82)	311 (3,45)	1760	1680
2 d	55		217 (4,36)	245 (3,90)	317 (3,50)	1760	1685
2 e	115		200 (4,36)	235 (4,41)	—	1745	1645
2 f	151		200 (4,37)	261 (4,48)	—	1740	1670
2 g	169		217 (4,45)	272 (4,46)	—	1730	1660

Tabelle 4. *Physikalische und spektroskopische Daten der meta- und ortho-Acylphenole*

Verb. Nr.	Schmp.		UV-Spektren λ nm ($\log_{10} \epsilon$)			IR-Spektren (cm^{-1})	
	Gef. ($^{\circ}\text{C}$)	Lit. ($^{\circ}\text{C}$)				O—H	C=O
3 a	68		219 (4,16)	250 (3,72)	335 (3,53)	3400	1660
3 b	56		221 (4,14)	251 (3,70)	335 (3,52)	3440	1660
3 d	96		216 (4,23)	254 (3,84)	342 (3,51)	3440	1665
3 e	111		227 (4,09)	250 (4,18)	337 (3,27)	3260	1650
3 f	129	117 ⁴	214 (4,24)	269 (4,21)	359 (3,18)	3580	1665
						3360	
3 g	flüssig		224 (4,22)	288 (4,20)	—	3580	1655
						3320	
4 a	48,5	47—49 ²²	228 (4,13)	256 (3,78)	360 (3,59)	—	1645
4 b	39		224 (4,20)	255 (3,82)	360 (3,60)	—	1645
4 d	44		215 (4,22)	258 (3,83)	365 (3,58)	—	1645
4 e	84	84 ²³	223 (4,13)	252 (4,11)	373 (3,59)	—	1630
4 f	127		205 (4,18)	268 (4,27)	385 (3,53)	—	1635
4 g	71		227 (4,25)	295 (4,08)	370 (3,67)	—	1630
4 h	154		228 (4,16)	294 (4,08)	376 (3,70)	3340	1630

Durch Umkristallisieren aus Ethanol erhält man schließlich 10,7 g (75%) des Acyldiethers **6 f**.

2-p-Nitrobenzoyl-4-methoxyphenol (4 f)

Zu einer Lösung von 0,69 g 2,5-Dimethoxy-4'-nitro-benzophenon (**6 f**) in 3 cm³ Nitromethan gibt man 3,4 g AlCl₃ (4 Äquivalente) und läßt 24 h bei 20 °C stehen. Danach wird die Reaktionsmischung in 200 cm³ 2 N HCl gegossen und mit Ether extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wird auf Kieselgel mit Benzol-Ethylacetat (9:1, Vol.) chromatographiert. Umkristallisieren aus Ethanol liefert schließlich 0,37 g (64%) *ortho*-Acylphenol **4 f**.

2-Propionyl-4-methoxyphenol (4 a)

Eine Mischung von 1,8 g (0,01 mol) 4-Methoxyphenyl-propionat und 4,1 g (2,3 cm³, 0,02 mol) TiCl₄ wird 1 h auf 120 °C erwärmt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wird anschließend durch 200 cm³ kochende HCl hydrolysiert. Nach dem Abkühlen werden die erhaltenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Ethanol erhält man schließlich 1,33 g (74%) *ortho*-Acylphenol **4 a**.

Literatur

- ¹ Armstrong, E. C., Bent, R. L., Loria, A., Thirtle, J. R., Weissberger, A., J. Amer. Chem. Soc. **82**, 1928 (1960).
- ² Cruickshank, J. H., Robinson, R., J. Chem. Soc. (C) **1938**, 2064.
- ³ Amin, G. C., Shah, N. M., J. Indian. Chem. Soc. **27**, 531 (1950).

- ⁴ *Tadkod, R. S., Kulkarni, J. N., Nargund, K. S.*, J. Karnatak Univ. **3**, 78 (1958); Chem. Abstr. **54**, 8717 (1960).
- ⁵ *Gore, P. H.*, in: *Friedel-Crafts and Related Reactions* (*Olah, G. A.*, Hrsg.), Vol. 3, Part I, p. 51, eq. (100). New York: Wiley Interscience. 1964.
- ⁶ *Martin, R.*, Bull. Soc. chim. France **1977**, 901.
- ⁷ *Böseseken, J.*, Rec. Trav. chim. **29**, 100 (1910).
- ⁸ *Olah, G. A., Germain, A., White, A. M.*, in: *Carbonium Ions* (*Olah, G. A., Schleyer, P. v. R.*, Hrsg.), Vol. 5, S. 2123. New York: Wiley Interscience. 1976.
- ⁹ *Cook, A. H., Heilbron, I. M., Lewis, F. B.*, J. Chem. Soc. (C) **1942**, 659.
- ¹⁰ *Kauffmann, H., Brombach, A.*, Ber. **38**, 794 (1905); Ann. Chem. **344**, 65 (1906).
- ¹¹ *König, B., Kostanecki, St. v.*, Ber. **39**, 4027 (1906).
- ¹² *Auwers, K. v., Pohl, P.*, Ann. Chem. **405**, 281 (1914).
- ¹³ *Simonis, H., Danischewski, S.*, Ber. **59**, 2914 (1926).
- ¹⁴ *Bogert, M. T., Howells, H. P.*, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 837 (1930).
- ¹⁵ *Waldmann, H.*, Ber. **83**, 171 (1950).
- ¹⁶ *Philbin, E. M., Swirski, J., Wheeler, T. S.*, Chem. and Ind. **1955**, 445; J. Chem. Soc. (C) **1956**, 4455.
- ¹⁷ *Dean, F. M., Goodchild, J., Houghton, L. E., Martin, J. A., Morton, B. B., Parton, B., Price, A. W., Somvichien, Nougayow*, Tetrahedron Lett. **1966**, 4153.
- ¹⁸ *Martin, R.*, unveröffentlichte Versuche.
- ¹⁹ *Martin, R., Betoux, J.-M.*, Bull. Soc. chim. France **1973**, 143.
- ²⁰ *Casadio, S., Pala, G., Crescenzi, R., Marazzi-Uberti, E., Fresia, P.*, Arzneim.-Forsch. **16**, 592 (1966).
- ²¹ *McKillop, A., Curtis, T. E.*, Deutsches Patent, 1969, 1, 903.
- ²² *Auwers, K. v., Müller, W.*, Ber. **50** (2), 1175 (1917).
- ²³ *Pfeiffer, P. v., Wang, L.*, Angew. Chem. **40**, 990 (1927).