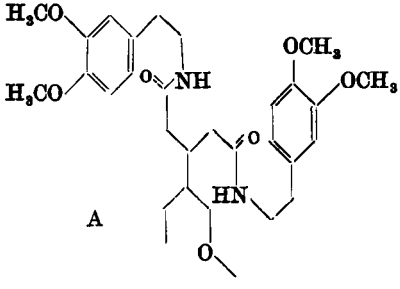
2334. F. Zymalkowski und A. W. Frahm

Syntheseversuche in der Emetinreihe*)

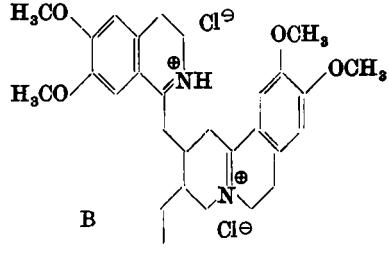
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 18. November 1963)

Im Laufe von Untersuchungen, deren Ziel eine Emetinsynthese ist, hat eine Reihe von Modellversuchen wahrscheinlich gemacht, daß das Di-homoveratrylamid der D,L-3-(1'-Methoxymethyl-propyl)-glutarsäure (A) unter den Bedingungen der Bischler-Napieralski-Reaktion direkt das Tetradehydroemetin-Salz (B) ergibt, aus dem durch Hydrierung und Isomerentrennung D,L-Emetin[1] [2]) erhalten werden kann.



A



B

Zur Prüfung, ob die an einfachen Modellsubstanzen durchgeführten Ringschlüsse sich auf Verbindung A übertragen lassen, wurde zunächst nach einer ergiebigen Synthese der β-substituierten Glutarsäure X gesucht, die durch Umsetzung mit 2 Mol Homoveratrylamin Verbindung A ergibt. — Eine sehr einfache Methode zur Herstellung von derartigen Säuren ist die Umsetzung von Aldehyden mit überschüssigem Malonester oder anderen besonders reaktionsbereiten Derivaten der Malonsäure nach dem Schema:

$$RCHO + 2\,CH_2(COOR)_2 \longrightarrow R{-}CH(CH(COOC_2H_5)_2)_2 + H_2O$$

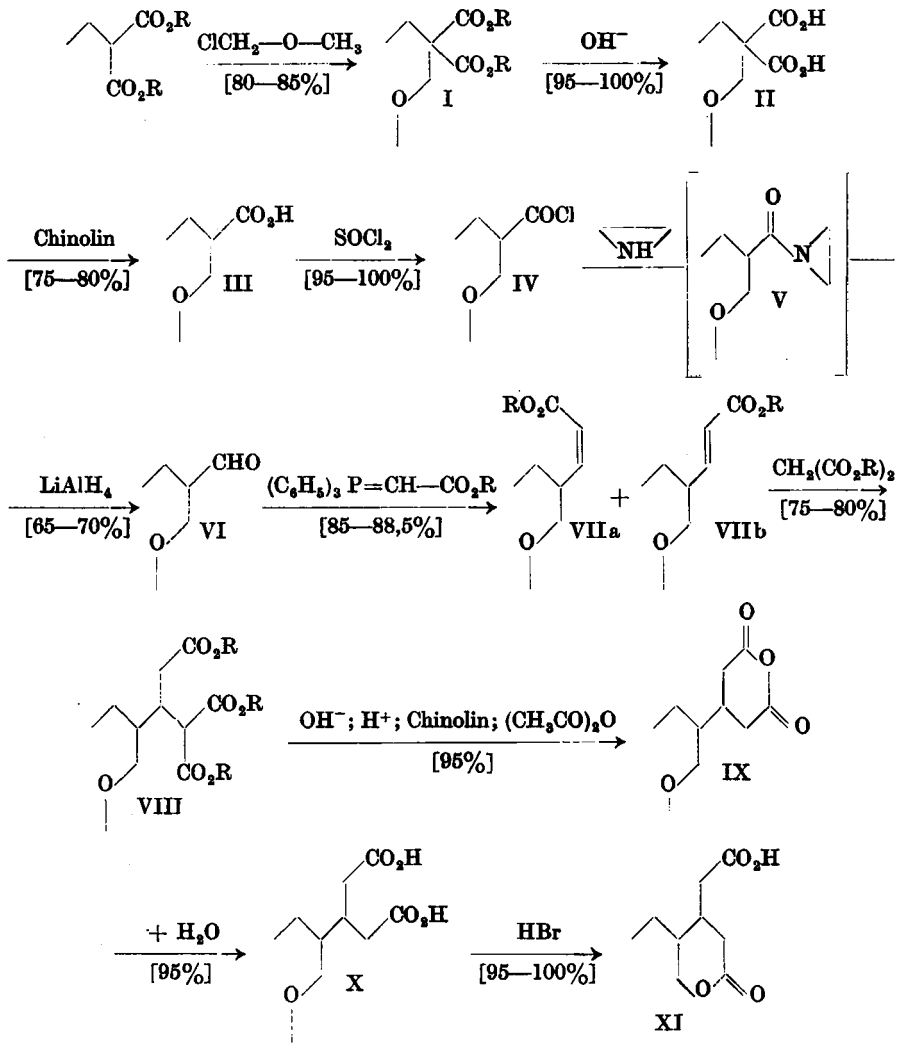
Zur Durchführung dieser Reaktion benötigten wir den Aldehyd VI, auf dessen Darstellung später eingegangen wird, der sich jedoch nur mit schlechten Ausbeuten auf die im Schema angedeutete Weise umsetzen ließ. Da der Aldehyd seinerseits

*) Vorläufige Mitteilung: Naturwissenschaften *51*, 57 (1964).

[1]) *R. P. Jewstignejewa, R. S. Liwschitz, L. I. Sacharkin, M. S. Bainova* und *N. A. Preobrashenski*, Ber. Akad. Wiss. USSR *75*, 539 (1950)

[2]) *M. Barash, J. M. Osbond* und *J. C. Wickens*, J. chem. Soc. (London) *1959*, 3533.

gut zugänglich ist, lagen Versuche nahe, ihn stufenweise zur Säure X aufzubauen. Diese Bemühungen verliefen erfolgreich, so daß Verbindung X nach folgender Synthese dargestellt wurde:



Äthylmalonsäurediäthylester wurde mit Monochlordimethyläther zu I alkyliert, zu II verseift und zu III decarboxyliert. Die Verbindungen I, II und III sind aus der Literatur[3] [7]) bekannt. Da bei jedem dieser Teilschritte eine erhebliche Steigerung der

[3]) *H. J. Hill* und *D. T. Keach*, J. Amer. chem. Soc. *48*, 259 (1926).

Ausbeute erreicht werden konnte, ist die Herstellung von I, II und III im Versuchsteil beschrieben.

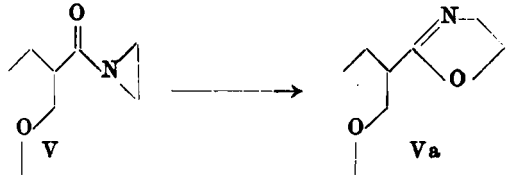
Die Reduktion der Säure III zum Aldehyd VI glückte uns in relativ guter Ausbeute nach dem Verfahren von *Brown* und *Tsukamoto*[4]). Das in praktisch quantitativer Ausbeute anfallende Säurechlorid IV wurde mit Aziridin zum Aziridid V umgesetzt, das nicht isoliert, sondern mit $LiAlH_4$ direkt zum Aldehyd VI reduziert wurde. Durch Wittigreaktion mit Triphenylcarbäthoxymethylenphosphoran wurde der Aldehyd VI zum substituierten Hexen-2-carbonsäureester VII aufgebaut, der nach gaschromatographischer Prüfung ein Gemisch aus cis- und trans-Verbindung war. Michaeladdition von Malonester an das Gemisch VII in Gegenwart äquimolarer Menge Alkoholat ergab den Triester VIII, der durch Verseifung und Decarboxylierung in Chinolin zur angestrebten Säure X führte. Da diese zunächst unrein anfiel, wurde sie über ihr destillierbares Anhydrid IX gereinigt. Die Ausbeuten der einzelnen Teilschritte sind im Formelschema angegeben; über alle Stufen beträgt die Gesamtausbeute 28,5% d. Th.

Zur Darstellung von II

Die Decarboxylierung von Malonsäuren[5]) ist eine S_E 2-Reaktion, die durch Säuren oder schwache Basen katalysiert wird. Da Verbindung II bei einer protonenkatalysierten Decarboxylierung teilweise Methanol abspaltet und in 2-Äthylacrylsäure übergeht, decarboxylierten wir in Chinolin, das nicht nur als Katalysator, sondern auch als Protonenfänger diente.

Zur Darstellung von VI

Wenn bei der Vakuumdestillation darauf geachtet wird, daß die Badtemperatur 60—65° nicht überschreitet, kann der Destillationsrückstand, der nicht reduziertes Aziridid enthält, erneut umgesetzt werden. Bei stärkerem Erhitzen ist mit einer irreversiblen, intramolekularen Umlagerung des Aziridids zu einem Oxazolin zu rechnen[4]).



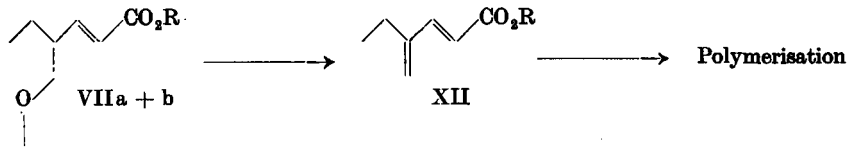
Zur Darstellung von VII

Wird der Aldehyd VI nach üblichem Verfahren mit Triphenylcarbäthoxymethylenphosphonium-bromid in Äthanol bei Gegenwart von Na-Alkoholat umgesetzt, so entsteht unter Abspaltung von Methanol 4-Äthyl-pentadien-(2,4)-carbonsäureäthylester (XII), ein Butadienderivat, das zur Polymerisation neigt:

---

[4]) *H. C. Brown* und *A. Tsukamoto*, J. Amer. chem. Soc. *83*, 4549 (1961).

[5]) *A. V. Bogatskij* und Mitarb., Ztschr. allg. Chemie (russ.) *32*, 1498, 3886 (1962).



Durch Vermeidung des stark basischen Katalysators und Wahl eines weniger polaren Lösungsmittels konnte die unbeabsichtigte Spaltung vermieden werden.

Spaltung der Säure X mit 48proz. Bromwasserstoff liefert fast quantitativ die Laktonsäure XI, die *Preobrashensky* und *Sacharkin*[6]) als Zwischenstufe ihrer Emetinsynthese beschreiben. Damit ist die Verbindung zwischen unserer Säure X und dem Emetin bereits hergestellt; wir hoffen jedoch, die Säure X auf kürzerem Wege als über die Lactonsäure XI in das Ringsystem des Emetins überzuführen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit in apparativer und finanzieller Hinsicht. Wir danken ferner den Farbenfabriken *Bayer*, der Firma *Riedel de Haen* und der *Technos-Chemie* Heidelberg für die kostenlose Überlassung von Chemikalien. Die Durchführung unserer Untersuchungen ist durch diese vielseitige Förderung erleichtert und beschleunigt worden.

Beschreibung der Versuche

Methoxymethyl-äthyl-malonsäurediäthylester[8]) (I)

57,5 g (2,5 Mol) Natrium-Sand (durch Schütteln von geschmolzenem Natrium in heißem abs. Xylol) werden in einem 4 l-Vierhalskolben mit Rührwerk, Intensivkühler, Tropftrichter und Thermometer in 2,5 l abs. Äther suspendiert. Dazu tropft man 471 g (2,5 Mol) Monoäthylmalonsäurediäthylester und achtet darauf, daß die Wasserstoffentwicklung nicht zu stürmisch wird und mitgerissener Ätherdampf im Kühler kondensiert. Zumeist fällt nach Zugabe von 1,5—2 Mol Ester dessen weißes Natriumsalz aus. Nach beendetem Zutropfen wird das Reaktionsgut bis zur völligen Lösung des Natriums am Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man mit Trockeneis/Methanol auf — 25° und tropft 202 g (2,5 Mol) Monochlordimethyläther so zu, daß die Temperatur im Kolben nicht über — 20° steigt. Dabei löst sich das Natriumsalz langsam auf, während sich NaCl abscheidet. Nach beendeter Zugabe wird noch 3 Std. bei — 10°, dann 14 Std. bei ansteigender Temperatur schließlich noch 2 Std. am Rückfluß bis zur Neutralreaktion gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit soviel Wasser versetzt, daß sich das NaCl gerade löst. Die Ätherschicht wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Rückstand der Ätherlösung wird über eine Vigreux-Kolonne destilliert.

$Sdp._{0,01}$ 61—62°. n_D^{20} 1,4255-60. Ausbeute: 486 g (83,5% d. Th.).

Methoxymethyl-äthyl-malonsäure[7]) (II)

232 g (1,0 Mol) Methoxymethyl-äthyl-malonsäurediäthylester werden im Verlauf von 3 Std. unter Kühlung einer Lösung von 120 g NaOH (3 Mol) in 120 ml Wasser und 400 ml

---

[6]) *N. A. Preobrashensky* und *L. I. Sacharkin*, Ztschr. allg. Chemie (russ.) *22*, 1890 (1952), vgl. auch: *M. Pailer* und *G. Baier*, Mh. Chem. *88*, 838 (1957).

[7]) *F. F. Blicke* und *M. F. Zienty*, J. Amer. chem. Soc. *63*, 2779 (1941).

Äthanol unter Rühren zugetropft, anschließend wird 14 Std. weitergerührt. Der feste Kuchen wird in 200 ml Wasser gelöst und der Alkohol am Rotationsverdampfer i. Vak. bei 30° entfernt; der wäßrige Rückstand wird in ein Eisbad gebracht, mit eisgekühlter 50proz. Schwefelsäure schwach angesäuert und mit Äther 72 Std. perforiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird der Äther i. Vak. abgezogen. Die kristallin zurückbleibende Malonsäure wird ungereinigt weiterverarbeitet. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Schmp. 97—98° (Benzol/Ligroin). Zers. unter CO_2-Entwicklung, Beginn 92—93°. Der Schmp. ist von der Geschwindigkeit des Erhitzens abhängig.

Äquivalentgewicht: $C_7H_{12}O_5$ (176,2) Ber.: 88,1 Gef.: 88,3 (acidimetrisch)

2-Methoxymethylbuttersäure[7]) (III)

Der nach vorstehender Vorschrift erhaltene Rückstand wird in 194 g (1,5 Mol) Chinolin 2 Std. auf 120—125°, danach noch $^1/_2$ Std. auf 135—140° (bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung) erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgut wird vorsichtig unter Rühren mit 600 g 25proz. eisgekühlter Schwefelsäure (1,53 Mol) angesäuert und 24 Std. mit Äther perforiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Fraktionierung über eine Vigreux-Kolonne ergibt nach kurzem Vorlauf 2-Methoxymethylbuttersäure, Sdp.$_9$ 110—112°; n_D^{20} 1,4251. Ausbeute: 103,9 g (78,6% d. Th. über 2 Stufen). Die Säure stellt ein wasserklares, nach niederen Fettsäuren riechendes Öl dar, das in Wasser mäßig löslich ist.

Äquivalentgewicht: $C_6H_{12}O_3$ (132,2) Ber.: 132,2 Gef.: 129,9 (acidimetrisch)

2-Methoxymethyl-buttersäurechlorid (IV)

132 g (1 Mol) 2-Methoxymethyl-buttersäure werden in 500 ml über $CaCl_2$ getrocknetem Petroläther (Sdp. 30—40°) gelöst, langsam mit 180 g (1,5 Mol) frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsabschluß 14 Std. in einen Abzug gestellt. Der Petroläther und das überschüssige Thionylchlorid werden i. Vak. am Rotationsverdampfer bei 30° entfernt. Fraktionierte Destillation über eine 20 cm-Vigreux-Kolonne ergibt nach einem kurzen Vorlauf ($SOCl_2$) 2-Methoxymethyl-buttersäurechlorid als farbloses, leicht bewegliches Öl mit charakteristischem Geruch, Sdp.$_9$ 51—52°, n_D^{20} 1,4300. Ausbeute 144,5 g (96,0% d. Th.).

$C_6H_{11}ClO_2$ (150,6) Ber.: Cl 23,5 Gef.: Cl 23,8
(nach kurzem Verseifen mit 2 n NaOH)

2-Methoxymethylbutyraldehyd (VI)

113,0 g (0,75 Mol) 2-Methoxymethyl-buttersäurechlorid werden innerhalb von 90 Min. einer Lösung von 32,3 g (0,75 Mol) Aziridin und 76,0 g (0,75 Mol) Triäthylamin in 400 ml Äther bei 0° unter Rühren zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch $^1/_2$ Std. bei 0° weitergerührt. Das ausgefallene Triäthylamin-HCl wird auf einer Nutsche abgesaugt und mit 200 ml abs. Äther nachgewaschen. Die vereinigten Ätherauszüge werden wieder auf 0° gekühlt und während 30 Min. mit einer Suspension von 10,6 g $LiAlH_4$ (50% Überschuß) in 400 ml Äther versetzt, anschließend wird 1,5 Std. bei 0° weitergerührt. Danach wird mit einem geringen Überschuß von 5 n H_2SO_4 zersetzt, die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Phase 3mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Wasser, 10proz. $NaHCO_3$-Lösung und wieder mit Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Äthers wird fraktioniert. Man erhält 61 g

(70% d. Th.) 2-Methoxymethylbutyraldehyd, Sdp.$_9$ 41—42° (Ölbad nicht über 65°), n_D^{20} 1,4120.

$C_6H_{12}O_2$ (116,2)	Ber.:	C 62,03	H 10,41
	Gef.:	C 61,99	H 10,33
		C 61,98	H 10,38

Dinitrophenylhydrazon Schmp. 132° (Alkohol, Mikro-Meth.).

cis- und trans-4-Methoxymethyl-hexen-2-carbonsäureäthylester (VII)

87,1 g (0,25 Mol) Triphenylphosphincarbäthoxymethylen werden in 400 ml abs. Tetrahydrofuran unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach Erkalten werden 30,0 g (0,26 Mol) 2-Methoxymethyl-butyraldehyd in kleinen Anteilen hinzugegeben. Der Ansatz bleibt 24 Std. verschlossen bei Raumtemperatur stehen und ist dann noch schwach alkalisch. Man erhitzt bis zur Neutralreaktion 2 Std. am Rückfluß mit aufgesetztem $CaCl_2$-Rohr. Das THF wird am Rotationsverdampfer bei 30° i. Vak. entfernt, der gelbliche Brei auf einer Nutsche abgesaugt, noch 3mal mit Petroläther bei geöffnetem Hahn durchgewaschen und danach trocken gesaugt. Das Filtrat wird i. Vak. vom Petroläther befreit und anschließend fraktioniert. Man erhält 41,2 g (88,5% d. Th.) cis und trans-4-Methoxymethyl-hexen-2-carbonsäureäthylester, Sdp.$_9$ 103—106°, n_D^{20} 1,4458.

$C_{10}H_{18}O_3$ (186,2)	Ber.:	C 64,50	H 9,72
	Gef.:	C 64,66	H 9,74
		C 64,69	H 9,58

Der auf der Nutsche verbleibende Rückstand besteht aus Triphenylphosphinoxid, Schmp. 152—153°.

Arbeitet man in üblicher Weise unter Verwendung von Natrium-Alkoholat in Äthanol, so erhält man verschiedentlich eine esterartig riechende Substanz vom Sdp.$_{11}$ 73—77°, n_D^{20} 1,4779 mit der Summenformel $C_9H_{14}O_2$ (154,2).

Die Lage der UV-Maxima bei 227, 231, 235 nm und die der IR-Banden bei 1605 und 1630 cm^{-1} deuten auf 2 konjugierte Doppelbindungen hin.

Wir nehmen daher an, daß es sich um 4-Äthyl-pentadien-(2,4)-carbonsäureäthylester (XII) handelt. Für $C_9H_{14}O_2$ (154,2) Ber.: C 70,10 H 9,15
Gef.: C 69,76 H 9,25
C 69,73 H 9,35

2-Carbäthoxy-3-(1'-methoxymethyl-propyl)-glutarsäurediäthylester (VIII)

Man löst 5,75 g (0,25 Mol) Na in 120 ml Äthanol, gibt nach dem Erkalten 80,0 g (0,50 Mol) Malonsäurediäthylester hinzu und erhitzt das Gemisch unter Rückflußkühlung zum Sieden. Dann werden in Anteilen 46,6 g (0,25 Mol) VII zugegossen. Der zuerst ausgefallene gelbe Brei löst sich im Laufe von etwa 7 Std. (Ölbadtemperatur 95°). Man entfernt sodann den Alkohol i. Vak. und läßt den Kristallbrei erkalten. Der Rückstand wird mit 150 ml Äther überschichtet und mit eisgekühlter 16proz. H_2SO_4 angesäuert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und nochmals mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherphasen werden vereinigt und nacheinander mit Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und wiederum mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers wird fraktioniert.

Man erhält 69,2 g (80% d. Th.) 2-Carbäthoxy-3-(1'-methoxymethylpropyl)-glutarsäurediäthylester. Sdp.$_{0,04}$ 125—127°, n_D^{20} 1,4498.

$C_{17}H_{30}O_7$ (346,4)	Ber.:	C 58,71	H 8,49
	Gef.:	C 59,01	H 8,42
		C 59,20	H 8,48

D,L-3-(1'-Methoxymethyl-propyl)-glutarsäureanhydrid (IX)

86,6 g (0,25 Mol) VIII werden zu einer Lösung von 33 g NaOH in 150 ml Wasser und 300 ml Äthanol gegeben. Das Gemisch wird 4 Std. am Rückfluß erhitzt, anschließend der Alkohol i. Vak. abdestilliert. Der wäßrige Rückstand wird mit eisgekühlter 50proz. H_2SO_4 angesäuert und mit Äther über Nacht perforiert. Die aus der ätherischen Lösung gewonnene Tricarbonsäure wird in 50 g Chinolin 3 Std. bei 125° (bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung) decarboxyliert, nach dem Abkühlen mit eisgekühlter H_2SO_4 angesäuert und 24 Std. mit Äther perforiert. Die Ätherlösung wird über Na_2SO_4 getrocknet, sodann der Äther i. Vak. entfernt. Das zurückbleibende unreine X wird anschließend mit 300 g Essigsäureanhydrid 1 Std. am Rückfluß gekocht, dann werden überschüssiges Essigsäureanhydrid und entstandene Essigsäure abdestilliert. Durch fraktionierte Destillation des Eindampfrückstandes erhält man 47,2 g (94,3% d. Th.) IX. $Sdp._{0,08}$ 132°, n_D^{20} 1,4723.

$C_{10}H_{16}O_4$ (200,2)	Ber.:	C 60,00	H 8,04
	Gef.:	C 60,12	H 8,26
		C 60,28	H 8,29

D,L-3-(1'-Methoxymethyl-propyl)-glutarsäure (X)

50 g (0,25 Mol) IX werden mit $NaHCO_3$-Lösung 1 Std. erhitzt, nach dem Erkalten einmal mit Äther ausgeschüttelt, mit 16proz. H_2SO_4 angesäuert und 6mal mit Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherauszüge wird der Äther i. Vak. abdestilliert. Man erhält 52,9 g (96,9% d. Th.) X als gelbliches Öl, das beim Reiben oder Animpfen kristallisiert. Schmp. 76—77°. (Aus Äther-Petroläther 2 : 1).

$C_{10}H_{18}O_5$ (218,2)	Ber.:	C 55,04	H 8,30
	Gef.:	C 55,42	H 8,21
		C 55,30	H 8,05

Äquivalentgewicht: Ber.: 109,1 Gef.: 109,3 (acidimetrisch)

Qualitativer Nachweis der Methoxygruppe nach *Zeisel* positiv.

Monoanilid: Aus einer benzolischen Lösung des Anhydrids auf Zusatz von Anilin. Nach Verdampfen des Benzols und Rekristallisation aus Wasser Schmp. 98—100°.

$C_{16}H_{23}NO_4$ (293,4)	Ber.:	C 65,51	H 7,91	N 4,78
	Gef.:	C 65,60	H 7,78	N 5,03
		C 65,74	H 7,95	N 5,04

Dimethylester

5,8 g X werden mit 17 ml Methylenchlorid, 2,5 g Methanol und 0,6 g H_2SO_4 [8]) 7 Std. am Rückfluß erhitzt. Es bilden sich 2 Schichten, die getrennt werden. Die untere Schicht wird mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Methylenchlorid und Methanol werden i. Vak. entfernt. Fraktionierte Destillation ergibt den Dimethylester von X als farbloses Öl, $Sdp._{14-15}$ 156—158°, n_D^{20} 1,4464.

$C_{12}H_{22}O_5$ (246,3)	Ber.:	C 58,50	H 9,01
	Gef.:	C 58,95	H 8,84
		C 58,86	H 8,77

4-Carboxymethyl-5-äthyl-pyranon-(2)[6]) (XI)

1 g X löst man in 10 g 48proz. HBr und erhitzt die Lösung 10 Std. am Rückfluß. Dann wird die Bromwasserstoffsäure i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser

[8]) Methode nach *R. O. Clinton* und *S. C. Laskowski*, J. Amer. chem. Soc. *70*, 3135 (1948).

aufgenommen und 6mal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, anschließend wird der Äther verjagt. Zurück bleibt ein Kristallbrei in nahezu quantitativer Ausbeute, der aus Äther/Petroläther umkristallisiert weiße Prismen mit dem Schmp. 104,5—106° ergibt.

$C_9H_{14}O_4$ (186,2) Ber.: C 58,05 H 7,57
Gef.: C 58,24 H 7,44

Hydroxamsäuretest auf Lactone: positiv; Zeiselprobe auf Methoxylgruppen: negativ.

Äquivalentgewicht nach alkalischer Verseifung: Ber.: 186,2 bzw. 93,1
Gef.: 185,6 bzw. 92,8

Anschrift: Prof. Dr. F. Zymalkowski, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

2335. H. Fiedler

Derivate des 2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyds

Aus dem Chem. Laboratorium der Universitäts-Hautklinik Rostock

(Eingegangen am 22. November 1963)

Die antimikrobielle Wirksamkeit verschiedener Hydroxy-benzaldehyde wurde bereits häufig untersucht[1] [2] [3]. Dabei wurde die Überlegenheit der Benzaldehyde mit einer ortho-ständigen Hydroxylgruppe gegenüber den m- bzw. p-Hydroxybenzaldehyden mit der Fähigkeit Chelatkomplexe zu bilden in Zusammenhang gebracht[2]. *E. F. Schäber*[3] sah bei Epidermophytien ausgezeichnete Erfolge mit o-Vanillin (2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd, I).

Dagegen war die o-Stellung der Hydroxylgruppe für eine gute Wirksamkeit nicht erforderlich, wenn die Aldehyde als Thiosemicarbazone oder Isonicotinoylhydrazone geprüft wurden. Gegen Cryptococcus neoformans waren Vanillin-(Vanithiozone®) und 5-Brom-vanillin-thiosemicarbazon (Bromothiozone®) gut wirksam[4]. Die Isonicotinoylhydrazone des Salicylaldehyds (Nupasol®) und o-Vanillins (INH-o-van®) mit einer o-Hydroxylgruppe auf der einen Seite und des Vanillins (Phtivazid®, Vanizid®) und des Bourbonals mit einer p-Hydroxylgruppe auf der anderen Seite unterschieden sich nicht wesentlich in ihrer Wirksamkeit[5] [6] [7].

[1] *L. C. Felton* und *J. H. Brewer*, Science (New York) *105*, 409 (1947).
[2] *K. Clarke, R. A. Cowen, G. W. Gray* und *E. H. Osborne*, J. chem. Soc. (London) *1963*, 168, 245.
[3] Z. Haut- u. Geschlechtskrankh. *12*, 302 (1952).
[4] *C. W. Johnson, J. W. Johner* und *R. P. Perry*, Antibiotics and Chemotherapy *2*, 636 (1952); *R. P. Perry*, J. Amer. chem. Soc. *76*, 3591 (1954).
[5] *S. D. Rubro, J. Edgar* und *G. Vaughan*, Amer. Rev. Tubercul. Pulmonary Diseases *76*, 331 (1957).
[6] *P. P. T. Sah* und *H. Sah*, Arzneimittel-Forsch. *8*, 172 (1958).
[7] *H. Schniewind* und *K. Soehring*, Arzneimittel-Forsch. *8*, 679 (1958).