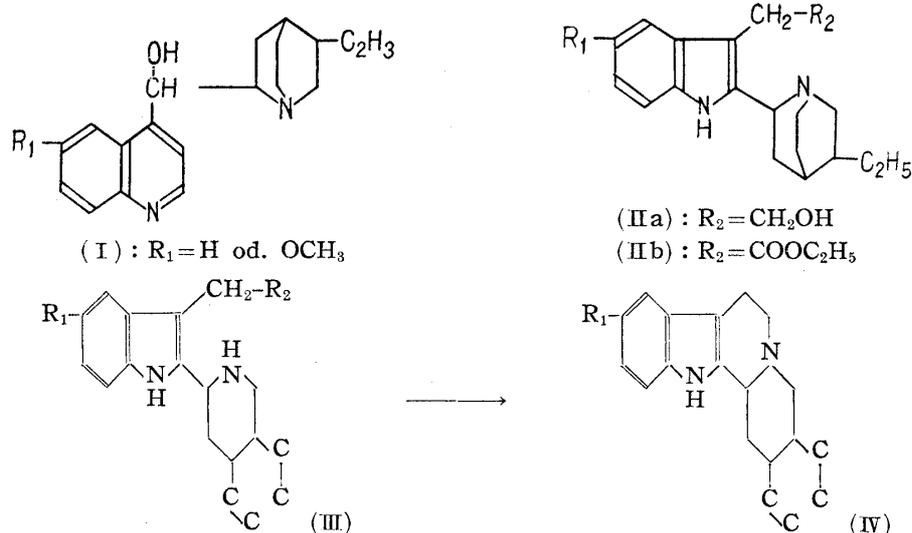


48. **Yoshiro Kobayashi**: Synthese von Derivaten der Cinchona-Alkaloide.
XXVIII.¹⁾ Synthese von 2'-Hydroxydihydronichin.

(Pharmazeutische Fakultät, Universität Tokyo*)

Die vorliegende Arbeit handelt von einem Vorversuch für eine Untersuchung, um die Alkaloide der Chinin-Reihe in diejenigen eines Yohimban-ähnlichen Kohlenstoff-Gerüsts zu überführen. Diese Überführung, die biogenetisch sehr interessant ist,²⁾ ist denkbar, weil, wie Ochiai und Ishikawa neulich gezeigt haben,^{1,3)} die Alkaloide mit dem Cinchonamin-Skelett (IIa und IIb) aus Chinin bzw. Cinchonin (I) ableitbar sind. Wenn man dabei ihren tertiären Chinuclidin-Stickstoff vorher in den sekundären (z. B. III) überführen könnte, dann könnte man durch Verknüpfung des letzteren mit der Indol-Seitenkette ein Hydroharman-Derivat (IV) ableiten, welches ein Kohlenstoff-Gerüst der Yohimban-Reihe enthält.

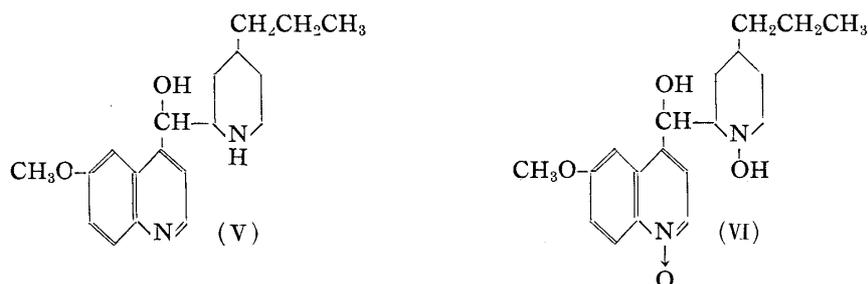


Für einen Modell-Versuch dieser Ableitung habe ich nun Dihydronichin (V), ein nach Solomon⁴⁾ aus Chinin ableitbares Sekundäramin, als das Ausgangsmaterial gewählt und zuerst die Umwandlung des letzteren in das 2'-Hydroxyderivat untersucht. Hierbei wurden die Reaktionsstufen analogerweise wie bei der Herstellung von 2'-Hydroxydihydrochinin aus Chinin⁵⁾ geplant.

Die direkte Überführung des Dihydronichins (V) in sein N-Oxyd, die durch Erwärmen mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung probiert wurde, gab nadelförmiges Kristalle vom Schmp. $128\sim 129^\circ$ in sehr kleiner Menge, dessen Analysenzahlen mit *ac*-N-Hydroxydihydronichin-*ar*-N-oxyd (VI) übereinstimmten. Der Hauptteil bildete aber eine schwer charakterisierbare amorphe Masse, die die weitere Aufarbeitung erschwerte.

* Hongo, Tokyo (小林義郎).

- 1) XXVII. Mitt. E. Ochiai, M. Ishikawa : Dieses Bulletin, **6**, 208(1958).
- 2) vgl. dazu R. Goutarel, M.M. Janot, V. Prelog, W. Taylor : Helv. Chim. Acta, **33**, 150(1950); R. Robinson : "The Structural Relations of Natural Products," Oxford at the Clarendon Press, 121(1955).
- 3) M. Ishikawa : Dieses Bulletin, **6**, 71(1958)
- 4) W. Solomon : J. Chem. Soc., **1941**, 77.
- 5) E. Ochiai, T. Okamoto, Y. Kobayashi : Yakugaku Zasshi, **68**, 109(1948); E. Ochiai, G. Kobayashi, M. Hamana, T. Sugawara : *Ibid.*, **71**, 260(1951).



Es wurde also geplant, den sekundären Stickstoff in ihm nach vorherigem Schützen durch Acylieren ganz analog zu oxydieren. Hierbei zeigte die Benzoylierung ein ziemlich versprechendes Resultat.⁶⁾ Im Anfang begegnete man dabei einem anscheinend enttäuschenden Resultat, welches darauf beruhte, dass das Benzoesäure-Salz des letzteren sowie seines N-Benzoates leicht kristallisierbar ist.

Beim Stehenlassen von (V) mit etwa 2 molen Benzoylchlorid in Pyridin-Lösung konnte man nur das Benzoesäure-Salz des letzteren (Nadeln, Schmp. 160~161°) mit fast quantitativer Ausbeute isolieren. Schüttelte man die Reaktionsmischung dabei mit 10-proz. Soda-Lösung unter gleichzeitigem Zusatz von überschüssigem Benzoylchlorid, so erhielt man das Benzoesäure-Salz des *ac*-N-Benzoyldihydronichins (VII) (Prismen, Schmp. 146°) in ca. 50-proz. Ausbeute. Zuerst meinte ich das Salz sei das Dibenzolat von (V) mit einem mol Kristallwasser, welches man aus Analysenzahlen allein nicht unterscheiden kann. In seinem IR-Spektrum ist aber keine Bande einer O-Benzoylgruppe sondern einer N-Benzoyl- und einer Hydroxyl-Gruppe zu bemerken. Ausserdem wurde es bei der Säure-Bestimmung durch eine Säule von Amberlite IR-120 gerade 1 mol Benzoesäure gemessen. Seine freie Base ist nicht kristallinisch, man konnte jedoch durch nochmalige Salzbildung mit Benzoesäure das originelle prismatische Kristall vom Schmp. 146° regenerieren.

Die Mutterlauge von (VII) ergab nur eine nicht charakterisierbare syrupöse Base (VIII). Die letztere bestand hauptsächlich aus Dibenzoyldihydronichin, weil sie durch Behandeln mit Wasserstoffperoxyd-Eisessig in das Dibenzoyldihydronichin-*ar*-N-oxyd (IX) übergeführt wurde.

Die *ar*-N-Oxyde beider Benzoylderivate konnte man ohne Schwierigkeit durch Erwärmen der letzteren mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung herstellen. Die geeignetste Reaktionstemperatur wurde dabei als 60~63° bemerkt und die Einleitung von Schwefeldioxyd in die Reaktionslösung zur Zersetzung von überschüssigem Wasserstoffperoxyd hat die Ausbeute an N-Oxyden weit verbessert. (VIII) gab dabei Prismen (IX) vom Schmp. 182° in einer Ausbeute von 83%, deren Analysenzahlen mit Dibenzoyldihydronichin-N-oxyd übereinstimmten. In ihrem IR-Spektrum sind die Banden 1622 und 1716 cm⁻¹ vorhanden, die einer O- und N-Benzoylgruppe zuzuschreiben sind. Das Absorptionsmaximum ihres UV-Spektrums in Benzol-Lösung liegt in einem etwa 17 m μ längerem Wellenbereich als dasjenige in Äthanol-Lösung, in Übereinstimmung mit dem Vorliegen einer *ar*-N-Oxyd-Gruppe.⁷⁾ (IX) ist also O,*ac*-N-Dibenzoyldihydronichin-*ar*-N-oxyd. Das letztere konnte man durch Verseifen mit 10-proz. äthanolischer Kalilauge in Dihydronichin-*ar*-N-oxyd (X) (Nadelchen, Schmp. 140°) überführen. (VII) ergab bei analoger N-Oxydierung *ac*-N-Benzoyldihydronichin-*ar*-N-oxyd (XI) (Nadeln vom Schmp. 198°) in einer Ausbeute von 87%.

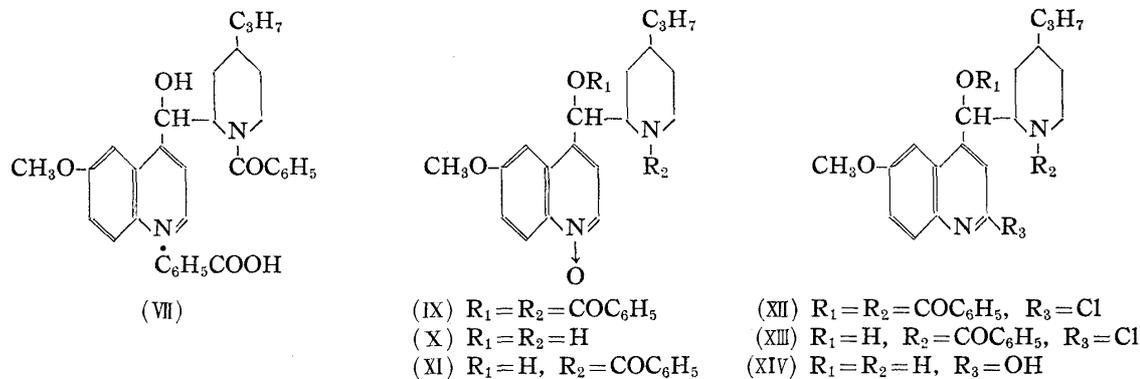
(IX) wurde nun durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid in Chloroform-Lösung in

- 6) Die Acetylierung war aber nicht geeignet, weil man die N-Oxyde der Acetate nicht kristallinisch überführen konnte.
- 7) H. Hirayama, T. Kubota: Yakugaku Zasshi, **72**, 1025(1952); M. Colonna: Boll. sci. fac. chim. ind. Bologna, **15**, 1(1957).

2'-Chlordibenzoyldihydronichin (XII) (Nadeln, Schmp. 168°) mit mehr als 90-proz. Ausbeute überführt.

Die analoge Behandlung von (XI) mit Phosphoroxychlorid verlief etwas komplizierter. Das Reaktionsprodukt war nicht einheitlich und man konnte durch chromatographische Reinigung ausser dem unveränderten Ausgangsmaterial (ca. 20%) je drei in Nadeln kristallisierende Produkte vom Schmp. 87°(spur), Schmp. 177°(38%) und Schmp. 128°(3.8%) trennen. Das Produkt vom Schmp. 177° wurde durch seine Analysenzahlen sowie durch unten beschriebene Überführung in 2'-Hydroxydihydronichin (XIV) als 2'-Chlor-*ac*-N-benzoyldihydronichin (XIII) festgestellt. Die Analysenzahlen und das IR-Spektrum des Produktes vom Schmp. 128° sind mit denjenigen von (XIII) sehr ähnlich. Sein Hydrolysat vom Schmp. 103° ist aber mit 2'-Hydroxydihydronichin (XIV) nicht identisch, trotz der Übereinstimmung der Analysenzahlen.

Die Hydrolyse beider 2'-Chlorderivate (XII und XIII) in die entsprechenden 2'-Hydroxyderivate begegnete anfänglich einigen Schwierigkeiten. Die Chlorgruppe in ihnen ist mit äthanolischer Kali-Lösung schwer verseifbar. Die beiden Chlorderivate sind sowohl in 20-proz. Salzsäure wie in 20-proz. Schwefelsäure schwer löslich und die Hydrolyse verlief selbst beim Zusatz von Äthanol nicht glatt. Schliesslich erfolgte die Reaktion erst durch Erhitzen mit einer Lösung aus gleichen Teilen Eisessig und konz. Salzsäure. Bei nochmaligem Verseifen des Reaktionsproduktes mit äthanolischer Kali-Lösung konnte man sowohl aus (XII) wie aus (XIII) dasselbe nadelförmige Produkt vom Schmp. 204~207° in ca. 60-proz. Ausbeute erhalten, dessen Analysenzahlen mit denjenigen eines Hydroxydihydronichins übereinstimmten. Es ist in Alkalilauge löslich und sein UV-Spektrum stimmt mit demjenigen von 2'-Hydroxydihydrochinin fast überein, sodass seine Konstitution als 2'-Hydroxydihydrochinin (XIV) sichergestellt wurde.



Diese Arbeit wurde unter der gütigen Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai und mit Hilfe der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Naturwissenschaften durchgeführt, wofür ich mich zu grossem Dank verpflichtet fühle. Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung durchgeführt.

Experimental

Nichin—Nach einer Modifikation der Vorschrift von Solomon⁴⁾ hergestellt. Die literarische Angabe einer Ausbeute von 33% der Theorie konnte man nicht reproduzieren. Sie schwankte und betrug nur 10% bis 20% der Theorie. Mit der Modifikation der Reaktionsbedingung in der Weise, dass man eine heisse Lösung von Dihydrojodchinindijodhydrat in verd. EtOH auf eine siedende Lösung von KOH in verd. EtOH langsam zusetzt und noch einigen Zeit im Sieden hielt, konnte man das reine Präparat immer mit konstanter Ausbeute von 25% herstellen. Nadeln aus Aceton, Schmp. 137°.

Dihydronichin—Nach Solomon⁴⁾ durch katalytische Reduktion von Nichin hergestellt. Das $CHCl_3$ -Addukt ist zur Reinigung des Präparates geeignet. Nadeln vom Schmp. 94°. $C_{19}H_{26}O_2N_2 \cdot \frac{1}{2} CHCl_3$ —Ber.: C, 65.63; H, 7.02; N, 7.86. Gef.: C, 65.55; H, 7.43; N, 7.90.

Einwirkung von Benzoylchlorid auf Dihydronichin—i) 3.2 g Dihydronichin wurden in 10 ccm Pyridin gelöst, unter Umschütteln 3 g BzCl portionsweise zugesetzt und stengelassen. Die Reaktionsmischung wurde durch Destillieren im Vakuum vom Pyridin befreit und der Rückstand unter

Zusatz von Wasser umgeschüttelt. Die unlösliche Masse wurde abgesaugt (5.2 g), einigemal mit Wasser gewaschen und mit wenigem Aceton behandelt, wobei sie kristallinisch wurde. Beim Umkristallisieren aus MeOH wurden Nadeln vom Schmp. 160~161° erhalten. $C_{19}H_{26}O_6N_2 \cdot C_6H_5CO_2H$ —Ber.: C, 71.56; H, 7.34; N, 6.42; $C_6H_5CO_2H$ 24.08. Gef.: C, 71.38; H, 7.20; N, 6.30; $C_6H_5CO_2H$ 23.13. Eine Mischprobe mit dem Benzoesäure-Salz des Dihydrnichins (Schmp. 160~161°) zeigte keine Depression.

ii) 1.6 g Dihydrnichin wurden mit 0.8 g Pyridin (2 mol. Äquiv.) zugesetzt und noch 3 g BzCl unter Umschütteln portionsweise zugesetzt. Nachdem etwa die Hälfte vom BzCl (ca. 2 mol. Äquiv.) zugesetzt worden war, wurden 20 ccm Benzol hinzugefügt und unter Alkalisieren durch Zusatz von 10-proz. Na_2CO_3 Lösung dem übrigen Teil des BzCl in 3 Portionen zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde noch 1 Std. umgeschüttelt und über Nacht stehengelassen. Die Benzol-Schicht wurde nun nochmals mit 10-proz. Na_2CO_3 -Lösung umgeschüttelt und die wässrige Schicht nach dem Sättigen mit NaCl mit Benzol ausgezogen. Die beiden Benzol-Schichten wurden zusammen, mit Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert. Der Rückstand wurde 2 mal je mit 10 ccm Wasser digeriert, der unlösliche Teil nach dem Trocknen mit 10 ccm Petroläther nochmals digeriert und schliesslich der unlöslich bleibende Teil in Aceton gelöst. Beim Stehenlassen schied sich Prismen (VII) vom Schmp. 146° aus. Die Ausbeute: 1.4 g. $C_{26}H_{30}O_3N_2 \cdot C_6H_5CO_2H$ —Ber.: C, 73.33; H, 6.66; N, 5.18; $C_6H_5CO_2H$, 19.44. Gef.: C, 73.33; H, 6.51; N, 5.11; $C_6H_5CO_2H$, 19.62. I. R. ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1612 (N-CO), 3397 (OH). U. V. λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 334 (3.61), 323 (3.57), 280 (3.57), 272 (3.58), 225 (4.55).

Chlorhydrat: Blättchen, Schmp. 193~194°. $C_{26}H_{30}O_3N_2 \cdot HCl$ —Ber.: C, 68.64; H, 6.81; N, 6.16. Gef.: C, 68.63; H, 6.94; N, 5.92.

Die acetonische Mutterlauge von (VII) wurde eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und die Benzol-Lösung nochmals mit 10-proz. Na_2CO_3 -Lösung umgeschüttelt. Die Benzol-Schicht wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 in Vakuum eingedampft. Die so erhaltene syrupöse Base (VIII) wurde direkt zur Synthese von Dibenzoyldihydrnichin-*ar*-N-oxyd verwandt.

ac-N-Benzoyldihydrnichin-*ar*-N-oxyd (XI)—1.6 g (VII) wurden in 15 ccm AcOH gelöst, 1.5 ccm 30-proz. H_2O_2 zugesetzt und 7 Std. bei 60~63° erhitzt. Die Reaktionslösung wurde nach der Einleitung von SO_2 im Vakuum eingengt, der Rückstand ammoniak-alkalisch gemacht, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Umkristallisieren aus wasserfreiem Aceton wurden 1.02 g Nadeln vom Schmp. 198° erhalten. $C_{26}H_{30}O_4N_2$ —Ber.: C, 71.86; H, 6.91. Gef.: C, 72.06; H, 6.91. U. V. λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 326 (4.03), 239 (4.60). ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1616 (N-CO).

O,ac-N-Dibenzoyldihydrnichin-*ar*-N-oxyd (IX)—6 g der oben beschriebenen syrupösen Base, die aus der Mutterlauge von (VII) erhalten wurde, wurden mit 5.6 ccm 30-proz. H_2O_2 und 56 ccm AcOH ganz analog wie bei der Darstellung von (XI) oxydiert und aufgearbeitet. Prismen aus Aceton, Schmp. 182°. Die Ausbeute: 5.1 g. $C_{33}H_{34}O_5N_2$ —Ber.: C, 73.62; H, 6.32; N, 5.20. Gef. C, 73.76; H, 6.60; N, 5.20. U. V. λ_{max}^{EtOH} : 327 $m\mu$; λ_{max}^{benzol} : 343 $m\mu$. I. R. ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1622 (N-CO), 1716 (O-CO).

Dihydrnichin-*ar*-N-oxyd (X)—Eine kleine Probe von (IX) wurde in 10-proz. äthanolischer Kalilauge 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand nach Behandeln mit wenig Wasser abgesaugt, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert. Nadelchen (X) vom Schmp. 140°. $C_{19}H_{26}O_3N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 67.25; H, 7.96; N, 8.26. Gef.: C, 67.26; H, 7.86; N, 8.28.

Direkte Behandlung von Dihydrnichin mit Wasserstoffperoxyd-Eisessig—0.5 g Dihydrnichin wurden mit 3 ccm 30-proz. H_2O_2 und 5 ccm AcOH ganz analog wie oben behandelt und aufgearbeitet. Nadelchen (VI) aus Aceton, Schmp. 128~129°. Die Ausbeute: 0.08 g. $C_{19}H_{26}O_4N_2$ —Ber.: C, 65.89; H, 7.51; N, 8.09. Gef.: C, 65.47; H, 7.29; N, 8.26.

Die acetonische Mutterlauge bildete eine syrupöse Masse, die sich nicht kristallisieren liess.

2'-Chlor-ac-N-benzoyldihydrnichin (XIII)—0.5 g (XI) wurden gut getrocknet und in 10 ccm $CHCl_3$ gelöst. Hierauf wurde eine Lösung von 0.5 g $POCl_3$ in 3-fachem Volumen $CHCl_3$ zugesetzt und auf dem Wasserbad 1.5 Std. bei 70~75° erhitzt. Beim Erkalten wurde die Reaktionslösung nach Zusatz von Eis mit 10-proz. Na_2CO_3 -Lösung umgeschüttelt. Die $CHCl_3$ -Schicht wurde nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 eingedampft, der Rückstand in einer Mischung aus 2 Teilen Benzol und 1 Teil Petrolbenzin gelöst und durch eine Al_2O_3 -Säule gegossen. Beim Entwickeln mit Benzol und schliesslich mit Äther konnte man den letzteren in 4 Fraktionen trennen, die in der Tabelle I gezeigt werden.

TABELLE I.

Frakt.	Schmp.(°C)	Kristall	Cl-Gehalt	Ausbeute (mg)
1	78	Nadeln (Benzol-Äther)	+	10
2	175~177	Nadeln (Äther)	+	200
3	128	Nadeln (Äther)	+	20
4	195	Nadeln (Aceton)	—	100

Frakt. 2 (XIII): $C_{26}H_{29}O_3N_2Cl$ —Ber.: C, 68.95; H, 6.40; N, 6.18. Gef.: C, 68.71; H, 6.29; N, 5.87. I. R. ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3356 (OH), 1623 (N-CO).

Frakt. 3 : $C_{26}H_{29}O_3N_2Cl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber. C, 67.60; H, 6.50; N, 6.06. Gef. : C, 67.70; H, 6.78; N 6.06. Eine kleine Probe gab beim Verseifen mit 15-proz. äthanolischer Salzsäure Nadelchen vom Schmp. 103° (auftauend bei 90°). $C_{19}H_{26}O_3N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber. : C, 68.10; H, 7.90; N, 8.30. Gef. : C, 68.07; H, 8.12; N, 7.29.

Frakt. 4 : Durch eine Mischprobe mit (XI) identifiziert.

2'-Chlor-O,ac-N-dibenzoyldihydronichin (XII)—6 g (IX) wurden in 90 ccm $CHCl_3$ mit 6 g $POCl_3$ 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zuerst mit Eis, dann mit 10-proz. Na_2CO_3 -Lösung zersetzt und die $CHCl_3$ -Schicht nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 eingedampft. Der Rückstand erstarrte kristallinisch; er wurde aus Aceton umkristallisiert wurde. Nadeln vom Schmp. 168° . Die Ausbeute : 5.6 g. $C_{33}H_{33}O_4N_2Cl \cdot \frac{1}{4}H_2O$ —Ber. : C, 70.59; H, 5.90; N, 4.99. Gef. : C, 70.64; H, 6.22; N, 4.91.

2'-Hydroxydihydronichin (XIV)—i) 0.8 g (XIII) wurden mit 50 ccm 15-proz. äthanolischer HCl 5 Std. unter Rückfluss im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft und der Rückstand 3 mal mit Äther durch Digerieren gewaschen. Der unlösliche Teil wurde in 10-proz. NaOH gelöst, filtriert und das Filtrat mit CO_2 gesättigt. Die hierbei ausgeschiedene Masse ergab beim Umkristallisieren aus Aceton-Wasser 0.1 g Nadeln vom Schmp. 204° . $C_{19}H_{26}O_3N_2 \cdot H_2O$ —Ber. : C, 65.49; H, 8.10; N, 8.04. Gef. : C, 65.10; H, 7.27; N, 7.99. U.V. $\lambda_{max}^{EtOH} m\mu(\log \epsilon)$: 351 (3.79), 235(4.57).

Sulfat : Nadeln aus Aceton-Wasser, Zers. Pkt. 226° . $C_{19}H_{26}O_3N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber. : C, 57.70; H, 7.30; N, 7.06. Gef. : C, 58.11; H, 7.79; N, 6.88.

ii) 4 g (XII) wurden in 20 ccm AcOH gelöst, 20 ccm konz. HCl zugesetzt und im Ölbad bei $140\sim 150^\circ$ 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung auf überschüssiges mit Eis zugesetztes konz. Ammoniak unter Umrühren gegossen. Die ausgeschiedene Base wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 207° . Die Ausbeute : 0.8 g.

Die Mutterlauge ergab eine syrupöse Masse, die mit 20 ccm 10-proz. äthanolischer KOH Lösung unter Rückfluss 2 Std. erhitzt wurde. Die Reaktions-Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in 10-proz. KOH gelöst, filtriert und das Filtrat mit CO_2 gesättigt. Der Niederschlag ergab bei analoger Aufarbeitung 0.8 g Nadeln vom Schmp. 207° . Die gesamte Ausbeute war 1.6 g. Eine Mischprobe mit dem Präparat vom Schmp. 204° schmolz bei 207° .

Zusammenfassung

Dihydronichin wurde nach der Benzoylierung mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung oxydiert. Das entstandene Mono- und Dibenzoyldihydronichin-N-oxyd wurde durch Behandlung mit phosphoroxychlorid in Chloroform-Lösung in die entsprechenden 2'-Chlordihydronichin-Derivate übergeführt. Die beiden letzteren gaben beim Verseifen das 2'-Hydroxydihydronichin.

(Eingegangen am 17. Januar, 1958)

UDC 615.786-011

49. Hisashi Nogami, Masayoshi Horioka, Shoji Awazu, and Hideo Yamada†:
Studies on Decomposition and Stabilization of Drugs
in Solution. II.¹⁾ Chemical Kinetic Studies on
Aqueous Solution of Methantheline Bromide.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo**)

Methantheline Bromide (M. B.), 2-diethylaminoethyl xanthene-9-carboxylate methobromide, is a parasympathetic blocking agent and distributed in the marketed dosage form of tablets or as a sterilized powder for injection. It is indicated in the Dispensary of U. S. A. that M. B. is unstable in aqueous solution and the use of sterilized

** Hongo, Tokyo (野上 寿, 堀岡正義, 栗津荘司, 山田秀雄).

† Present adress : Shionogi & Co., Osaka.

¹⁾ Part I. J. Hasegawa, K. Ikeda, T. Matsuzawa : This Bulletin, 6, 36(1958).