

168. Friedrich Nerdel und Ingeborg Huldshinsky:*) Bildungsweise und Reaktionen aliphatischer Oximäther

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 20. März 1953)

Von einer Reihe aliphatischer Aldoxime wurden die Darstellung, die chemischen und physikalischen Eigenschaften der *N*- und *O*-Benzyläther untersucht. Die Konstitution der Verbindungen wurde eindeutig festgelegt.

Bei präparativen Arbeiten mit aliphatischen Aldoximen ergaben sich Anzeichen dafür, daß auch hier *cis-trans*-Isomere existieren. Um diesem Problem nachzugehen, wurde die Acylierung aliphatischer Aldoxime erneut untersucht, die aber bisher zu keinen wesentlichen Ergebnissen führte, weil die Nitril-Bildung fast nicht zu vermeiden ist. Es wurde deshalb versucht, die Aldoxime durch Alkylierung zu stabilisieren.

Versuche, aliphatische Aldoxime zu alkylieren, sind schon mehrfach unternommen worden. B. Westenberg¹⁾ beschreibt eine Substanz als Önanthaldoxim-äthyläther, die er durch Umsetzung von Önanthaldoxim mit Äthyljodid in Gegenwart von Natriumalkoholat erhielt. Die Verbindung wird ohne Konstitutionsbeweis als *O*-Äthyläther bezeichnet.

H. Goldschmidt und E. Zanoli²⁾ erhielten durch Reaktion von Önanthaldoxim mit Methyljodid nach dem gleichen Prinzip einen Methyläther. Sie bezeichnen diesen Stoff als Önanthaldoxim-*N*-methyläther, weil er beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure unter Druck Methylamin abspaltet. Diese Angaben wurden von J. W. Brühl³⁾ nachgearbeitet. Er stellte dabei fest, daß das Produkt völlig uneinheitlich ist. Nach mehrfachem Fraktionieren konnte er ein bei Sdp.₁₀ 73,5–74° einheitlich übergehendes, fast farbloses Öl isolieren, das er auf Grund spektroskopischer Untersuchungen für den Önanthaldoxim-*O*-methyläther hielt.

Auch I. C. Irvine und A. M. Meedy⁴⁾ glauben, auf Grund einer Methoxy-Bestimmung, durch Umsetzung von Önanthaldoxim mit Methyljodid in Gegenwart von Silberoxyd, zum *O*-Methyläther gelangt zu sein. Der Vergleich der Siedepunkte legt die Vermutung nahe, daß die Verbindungen von Brühl und Irvine identisch sind und folglich auch die von Goldschmidt und Zanoli als *N*-Äther angesprochene Verbindung mindestens zum großen Teil aus dem *O*-Äther bestanden hat.

R. Dunston und E. Goulding⁵⁾ stellten fest, daß die direkte Alkylierung von Oximen mit Alkyljodid zu *N*-Äthern führt, während in Gegenwart von Natriumalkoholat auch die isomeren *O*-Äther gebildet werden. Sie setzten Acetaldoxim mit Methyl-, Äthyl- und Propyljodid um. Es zeigte sich, daß in Gegenwart von Natriumalkoholat beide Isomere nebeneinander entstehen, die sich nicht ineinander umwandeln. Die Identifizierung erfolgte durch Hydrolyse mit Salzsäure, wobei der Aldehyd und das entsprechende *O*- oder *N*-Alkyl-hydroxylamin entsteht. Die *O*-Alkyl-oximäther sind stabiler als die *N*-Äther. Nach den Angaben von A. Zerner und H. Buss⁶⁾, Goldschmidt und Zanoli²⁾ und H. Beckmann⁷⁾ entstehen bei der Benzilylierung aliphatischer Aldoxime

*) I. Huldshinsky, Dissertat. Techn. Universität Berlin-Charlottenburg, 1952.

1) Ber. dtsh. chem. Ges. **16**, 2293 [1883].

2) Ber. dtsh. chem. Ges. **25**, 2594 [1892].

3) Z. physik. Chem. **16**, 193 [1895].

4) J. chem. Soc. [London] **93**, 102 [1908].

5) J. chem. Soc. [London] **71**, 573 [1895], **79**, 635 [1905].

6) Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 1279 [1895]. 7) J. prakt. Chem. [2] **26**, 74 [1882].

auch in Gegenwart von Natriumalkoholat *N*-substituierte Äther. Der Konstitutionsbeweis stützt sich hauptsächlich auf die Spaltung mit Jodwasserstoffsäure unter Druck. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu der Feststellung von Dunston und Goulding, nach der in Gegenwart von Natriumalkoholat vorwiegend die *O*-Äther entstehen sollen.

Zur Klärung dieser widersprechenden Literaturangaben haben wir die Frage nach der Konstitution der Benzyläther von Aldoximen noch einmal gestellt.

Wir führten die Benzylieerung von Aldoximen in absolutem Alkohol i. Ggw. von Natriumalkoholat mit Benzylehlorid durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad durch. Im Falle des Önanthaldoximbenzyläthers stimmte der für das Reaktionsprodukt gefundene Schmelzpunkt mit den Literaturangaben überein. Die Benzyläther des Butyl-, Capryl- und Pelargonaldoxims sind bis jetzt nicht beschrieben. Der Butyraldoximbenzyläther ist flüssig, die Schmelzpunkte der drei festen Äther erhöhen sich mit steigendem Molekulargewicht.

Um zu entscheiden, ob u. U. *O*- und *N*-Benzyläther nebeneinander gebildet waren, wurden die Stoffe sorgfältig fraktioniert kristallisiert. Der äußere Habitus der Kristalle zeigte zunächst beträchtliche Unterschiede; die erste Fraktion erschien in voluminösen Agglomeraten, die fest am Boden hafteten, während die anderen Fraktionen mehr und mehr feinkristallin wurden. Die röntgenographische Untersuchung und Schmelzpunktvergleiche unter dem Kofler-Mikroskop zeigten jedoch, daß sie einheitlich waren.

Der Konfigurationsbeweis beim Önanthaldoximbenzyläther stützt sich auf die Entstehung von Benzylamin beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure unter Druck. Bei derartig energischen Reaktionen besteht jedoch die Gefahr, daß die Endprodukte nicht mehr aus den Benzyläthern direkt gebildet werden; wir haben darum den Önanthaldoximbenzyläther reduktiv mit Natrium und Alkohol gespalten. Hierbei entstand Heptylbenzylamin. Der Önanthaldoximbenzyläther ist demnach als *N*-Äther aufzufassen.

Ein weiterer Konstitutionsbeweis konnte durch Synthese erbracht werden. J. Wiemann und Ch. Glacet⁸⁾ reduzierten Benzaldehyd und Nitrobenzol gemeinsam mit Zink und Essigsäure in der Kälte und erhielten Benzaldoxim-*N*-phenyläther. In Analogie hierzu erhielten wir aus Önanthaldehyd und Phenylnitromethan den oben beschriebenen Benzyläther, so daß dessen Konfiguration als *N*-Äther (I) als gesichert angesehen werden kann. Hierdurch scheiden allerdings diese Benzyläther für die Untersuchung der Stereoisomerie der aliphatischen Aldoxime aus.

Die semipolare $N \rightarrow O$ -Bindung, die in diesen Äthern formal zunächst entsteht, ist sicher mit der $N=C$ -Bindung gekoppelt, so daß die mit II und III bezeichneten Grenzformen, in denen die Ursache für diese Isomerie, die $C=N$ -Doppelbindung, nicht vorhanden ist, an der Struktur beteiligt sind. Diese Auffassung wird dadurch gestützt, daß bei keinem der untersuchten Benzyläther auch bei sorgfältigster Kristallisation Anzeichen für eine Isomerie entdeckt werden konnten. Als Bestätigung des polaren Charakters der *N*-Benzyläther kann weiter die Fähigkeit gelten, mit Säuren Salze zu bilden, eine Reaktion, der die unsubstituierten Oxime nicht zugänglich sind.

Um zu den *O*-Benzyläthern der aliphatischen Aldoxime zu gelangen, wurde Önanthaldoxim mit Benzylehlorid in absolutem Alkohol versetzt.

⁸⁾ Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 17, 176 [1950].

Aber selbst bei längerem Erhitzen trat kaum Umsetzung ein. Das Oxim wurde nahezu quantitativ zurückgewonnen; nur ein sehr schwacher Geruch deutete die spurenweise Bildung des sehr charakteristisch riechenden *N*-Benzyläthers an.

Auch die Methode von Irvine und Meedy⁴⁾, die Umsetzung von Önanthaldoxim mit Benzylchlorid bei Gegenwart von Silberoxyd, hatte keinen Erfolg.

Bei der Einwirkung von Natrium auf die ätherische Lösung von Aldoximen bei Zimmertemperatur entstehen außerordentlich hygroskopische Natriumsalze; eine an sich zu befürchtende Reduktion der Oxime tritt nicht ein. Überraschenderweise reagierten diese Natrium-Verbindungen in ätherischer Suspension beim Siedepunkt des Äthers auch bei längerer Einwirkung nicht mit Benzylchlorid. Die Wiederholung des Versuches in Dioxan bei höherer Temperatur verlief ebenfalls ergebnislos. Im Gegensatz hierzu reagieren die Natrium-Verbindungen fast augenblicklich mit Benzoylchlorid.

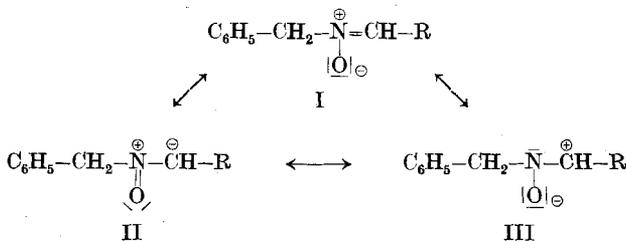
Die Darstellung des Önanthaldoxim-*O*-benzyläthers gelang schließlich durch Umsetzung des freien Aldehyds mit α -Benzylhydroxylamin in alkalischem Medium. Zur Konstitutions-Bestimmung wurde dieser *O*-Benzyläther mit Salzsäure gespalten und das zurückgebildete α -Benzylhydroxylamin mittels Kaliumcyanat in das Harnstoff-Derivat nebenstehender Formel übergeführt. Da der *O*-Benzyläther auf keine Weise zur Kristallisation gebracht werden konnte, war auch mit seiner Hilfe eine Klärung der Isomerie-Frage bei aliphatischen Aldoximen nicht möglich.

Die Bestimmung der Molrefraktion führte bei den *O*- und *N*-Benzyläthern zu Werten, die mit den theoretisch berechneten gut übereinstimmen. Das Dipolmoment des *O*-Äthers ist erwartungsgemäß wesentlich niedriger als das des *N*-Äthers.

Zusammenfassend ergibt sich, daß aliphatische Aldoxime mit Alkyljodiden i.Ggw. von Natriumalkoholat *O*-Äther, bei Abwesenheit von Alkoholat *N*-Äther geben. Mit Benzylchlorid entstehen i.Ggw. von Natriumalkoholat *N*-Äther, während ohne Natriumalkoholat auch bei längerem Kochen keine Umsetzung stattfindet.

Die Natriumsalze der aliphatischen Aldoxime sind in ätherischer Suspension nicht befähigt, mit Benzylchlorid in Reaktion zu treten. Die *O*-Benzyl-Derivate sind nur auf dem Umweg über das α -Benzylhydroxylamin zugänglich. Aliphatische Ketoxime werden i.Ggw. von Natriumalkoholat durch Benzylchlorid in die *O*-Äther übergeführt.

Widerspruchsvoll ist das gegensätzliche Verhalten von Ketoximen und Aldoximen gegenüber Benzylchlorid; eine Erklärung gibt vielleicht der induktive Effekt der zwei Alkylgruppen.



Aus der Tatsache, daß die Natriumsalze der Aldoxime nicht mit Benzylchlorid reagieren, sondern die Anwesenheit von Natriumalkoholat für die Reaktion erforderlich ist, ist zu folgern, daß die Reaktion nicht über eine Oximnatrium-Verbindung läuft, sondern

daß das Oxim unverändert in die Reaktion eintritt. Durch eine solvolytische Spaltung des Benzylchlorids, die durch die Gegenwart von Natrium-Ionen gefördert wird, kann es zu einer Anlagerung von Benzyl-Ionen an das einsame Elektronenpaar des Aldoxim-Stickstoffs kommen, wodurch die *N*-Substitution verständlich wird.

Beschreibung der Versuche

Für die Darstellung höherer aliphatischer Aldoxime hat sich nach unseren Erfahrungen folgende Variation der allgemeinen Oxim-Darstellung am besten bewährt: Der Aldehyd wird in der dreifachen Menge Äthanol gelöst und mit einer möglichst konzentrierten Lösung von Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumacetat versetzt. Die entstehende Suspension wird 2 Stdn. geschüttelt. Nach dieser Zeit kann das Oxim direkt abfiltriert und durch Umkristallisation aus Petroläther gereinigt werden. Auf diese Weise erreichten wir beim Önanthaldoxim eine Ausbeute von 90%, beim Caprylaldoxim eine Ausbeute von 93% und beim Pelargonaldoxim eine Ausbeute von 80%.

Darstellung der aliphatischen Aldoximnatrium-Verbindungen

Önanthaldoximnatrium: 5.6 g sehr gut getrocknetes Önanthaldoxim (das Arbeiten mit größeren Ansätzen ist ungünstig) werden in 350 ccm absol. Äther gelöst, die Luft aus dem Kolben weitgehend durch Stickstoff verdrängt, 1 g Natrium in kleinen Stückchen zugefügt und mit aufgesetztem Trockenrohr mindestens 3 Tage geschüttelt. Die Reaktion ist beendet, wenn keine Natrium einschließenden Klümpchen, die gut zu erkennen sind, mehr vorhanden sind. Der weiße, voluminöse Stoff wird unter Stickstoff filtriert, mit absol. Äther nachgewaschen und i. Vak. getrocknet.

$C_7H_{14}ONNa$ (167.1) Ber. Na 15.23 Gef. Na 14.88

Nach der gleichen Methode wurden dargestellt:

Caprylaldoximnatrium: $C_8H_{16}ONNa$ (181.1) Ber. Na 13.92 Gef. Na 13.43

Butyraldoximnatrium: C_4H_8ONNa (109.1) Ber. Na 21.1 Gef. Na 21.52

Pelargonaldoximnatrium: $C_9H_{18}ONNa$ (195.2) Ber. Na 12.84 Gef. Na 12.47

Crotonaldoximnatrium: C_4H_6ONNa (107.1) Ber. Na 21.48 Gef. Na 21.04

Die Einwirkung von Wasser auf die Oxim-Natriumsalze führt in glatter Reaktion zur Rückbildung der Oxime. Die Bildung der Natriumsalze in trockenem Dioxan erfolgt wesentlich langsamer und bleibt oft unvollständig.

Önanthaldoxim-*N*-benzyläther: In 300 ccm absol. Alkohol werden 3.5 g Natrium gelöst, nach beendeter Wasserstoff-Entwicklung zunächst 20 g gut getrocknetes Önanthaldoxim und dann 18.4 g frisch dest. Benzylchlorid eingetragen. Die Lösung wird 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei schon nach kurzer Zeit Abscheidung von Natriumchlorid zu beobachten ist. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird der Destillationsrückstand in Eiswasser gegossen, dem etwas Natriumcarbonat zugesetzt ist; der *N*-Benzyläther fällt in voluminösen Flocken aus. Ausb. 26 g (76.5% d. Th.); aus Petroläther umkristallisiert Schmp. 84.5–85°.

$C_{14}H_{21}ON$ (219.3) Ber. C 76.91 H 9.66 N 6.40 Gef. C 77.01 H 9.25 N 6.43

Molrefraktion (in Benzol)

| $\gamma 10^{-4}$ | d_4^{25} | n_D^{25} | R |
|------------------|------------|------------|-------|
| 9.5530 | 0.8772 | 1.4995 | 67.41 |
| 10.9988 | 0.8779 | 1.4998 | 68.16 |
| 13.0042 | 0.8784 | 1.5001 | 68.33 |
| 16.7480 | 0.8792 | 1.5009 | 68.45 |
| 17.8571 | 0.8799 | 1.5012 | 67.66 |
| 19.1430 | 0.8804 | 1.5013 | 68.40 |

Benzol: d_4^{25} : 0.8750, n_D^{25} : 1.4999. Ber. R = 67.70 Gef. R = 68.07.

Dipolmoment (in Benzol)

| $\gamma \cdot 10^{-4}$ | d_4^{23} | ϵ^{23} | P |
|------------------------|------------|-----------------|--------|
| 7.346 | 0.8766 | 2.294 | 309.91 |
| 9.553 | 0.8772 | 2.299 | 311.93 |
| 12.501 | 0.8781 | 2.306 | 314.01 |
| 17.857 | 0.8799 | 2.319 | 316.40 |
| 18.215 | 0.8804 | 2.321 | 317.82 |
| 38.733 | 0.8814 | 2.356 | 311.88 |
| 58.815 | 0.8822 | 2.623 | 813.40 |

Benzol: d_4^{23} 0.8750, ϵ^{23} 2.279. $P_0 = 305.6$; $\mu = 3.348$ D.

Nach der gleichen Methode wurden dargestellt:

Capryaldoxim-*N*-benzyläther: Schmp. 88–89° (aus Petroläther).

$C_{16}H_{23}ON$ (233.3) Ber. C 77.27 H 9.93 N 6.02 Gef. C 77.18 H 9.95 N 6.05

Pelargonaldoxim-*N*-benzyläther: Schmp. 91.5–92.5° (aus Petroläther).

$C_{16}H_{25}ON$ (247.3) Ber. C 77.61 H 10.02 N 5.67 Gef. C 77.40 H 9.98 N 6.00

Butyraldoxim-*N*-benzyläther: Sdp.₂₆ 135–136°.

$C_{11}H_{15}ON$ (177.2) Ber. C 74.61 H 8.52 N 7.91 Gef. C 74.50 H 8.49 N 7.95

Molrefraktion: d_4^{23} : 0.9599, n_D^{23} : 1.5011. Ber. R = 53.84 Gef. R = 54.40.

Dipolmoment (in Benzol)

| $\gamma \cdot 10^{-4}$ | d_4^{23} | ϵ^{23} | P |
|------------------------|------------|-----------------|--------|
| 9.988 | 0.8777 | 2.297 | 244.14 |
| 17.859 | 0.8798 | 2.312 | 247.81 |
| 22.560 | 0.8807 | 2.321 | 251.02 |
| 29.800 | 0.8812 | 2.332 | 253.13 |
| 34.287 | 0.8815 | 2.339 | 254.70 |
| 51.326 | 0.8823 | 2.355 | 229.39 |
| 65.583 | 0.8832 | 2.359 | 197.60 |

Benzol: d_4^{23} : 0.8750, ϵ^{23} : 2.279. $P_0 = 239.8$; $\mu = 2.962$ D.

Reduktion des Önanthaldoxim-*N*-benzyläthers: 10 g Benzyläther werden in etwa 200 ccm frisch dest. absol. Alkohol gelöst und mit einem gut wirkenden Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen der Heizquelle werden schnell 20 g Natrium durch den Kühler eingetragen, und nach vollständiger Lösung des Natriums wird das Reaktionsgemisch mit Wasserdampf destilliert. Mit dem Wasserdampf geht ein farbloses Öl über, das mit Salzsäure Heptyl-benzylamin-hydrochlorid liefert.

$C_{14}H_{23}N \cdot HCl$ (241.8) Ber. C 69.69 H 10.02 N 14.68 Gef. C 69.50 H 9.80 N 14.80

Synthese des Önanthaldoxim-*N*-benzyläthers: 6 g Phenylnitromethan und 5 g Önanthaldehyd, gelöst in 200 ccm 60-proz. Alkohol, werden mit 12 g Zinkstaub versetzt und auf –8 bis –10° abgekühlt. Unter starkem Umrühren läßt man hierzu langsam 15 ccm 60-proz. Essigsäure zufließen. Nach Auflösung des Zinkstaubs wird der Alkohol i. Vak. abdestilliert und das Reaktionsprodukt in Eiswasser gegossen. Der ausfallende, voluminöse Niederschlag wird mehrmals aus Petroläther umkristallisiert. Er erweist sich durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt mit der durch Benzylierung von Önanthaldoxim erhaltenen Verbindung als identisch.

Zur Darstellung des Hydrochlorids werden 5 g Önanthaldoxim-*N*-benzyläther in 50 ccm absol. Äther gelöst und trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Hydrochlorid bildet bei Einwirkung von verd. Alkalilauge den Oximäther quantitativ zurück.

$C_{14}H_{21}ON \cdot HCl$ (255.8) Ber. Cl 13.81 Gef. Cl 13.93

Im Gegensatz zu dem am Stickstoff substituierten Oxim ist das freie Önanthald-oxim nicht zur Salz-Bildung befähigt. In absol. äther. Lösung bildet sich mit Chlorwasserstoff erst bei Zutritt von Feuchtigkeit ein Niederschlag von Hydroxylamin-hydrochlorid, das durch Überführung in das Oxim des Benzophenons identifiziert wurde.

Darstellung des Önanthaldoxim-*O*-benzyläthers: 10 g α -Benzylhydroxylaminhydrochlorid (dargest. durch Spaltung von *O*-Benzyl-acetonoxim) werden mit 6 g Natriumacetat in konz. wäbr. Lösung und 9.5 g Önanthaldehyd in 10 cem Äthanol 4 Stdn. geschüttelt. Nach 24 Stdn. wird mit 2n NaOH alkalisch gemacht und abermals 4 Stdn. geschüttelt. Beim Eingießen in Eiswasser fällt ein Öl aus, das ausgeäthert und fraktioniert wird. Nach einem Vorlauf von Önanthaldehyd destilliert die Hauptmenge bei Sdp.₁₅ 140–145°; Ausb. 9.5 g = 68% d. Theorie.

$C_{14}H_{21}ON$ (219.3) Ber. C 76.91 H 9.66 N 6.40 Gef. C 76.90 H 9.68 N 6.41

Beim Kochen mit Salzsäure wird α -Benzylhydroxylamin-hydrochlorid zurückgebildet, das Fehlingsche Lösung nicht reduziert und bei der Umsetzung mit Kaliumcyanat ein charakteristisches Harnstoff-Derivat vom Schmp. 137° (vergl. S. 1007) liefert.

Molrefraktion: d_4^{23} : 0.9302, n_D^{23} : 1.4895. Ber. R = 67.70 Gef. R = 68.10.

Dipolmoment (in Benzol)

| $\gamma 10^{-4}$ | d_4^{23} | ϵ^{23} | P |
|------------------|------------|-----------------|--------|
| 6.367 | 0.8765 | 2.284 | 131.21 |
| 11.791 | 0.8783 | 2.291 | 138.06 |
| 16.898 | 0.8796 | 2.296 | 140.39 |
| 22.065 | 0.8801 | 2.300 | 142.35 |
| 26.998 | 0.8806 | 2.304 | 148.52 |
| 33.081 | 0.8811 | 2.307 | 152.83 |
| 48.383 | 0.8819 | 2.318 | 149.46 |

Benzol: d_4^{23} : 0.875, ϵ^{23} : 2.279. $P_0 = 127.8$; $\mu = 1.603D$.

169. Werner Schulz: Über die Darstellung einer Oxazolin- Δ^2 -carbonsäure-(4) und ihre mögliche Verwendung für eine Penicillin-Synthese*)

[Aus dem Forschungslaboratorium der Schering AG., Berlin]

(Eingegangen am 31. Oktober 1952)

Bei der Behandlung von Methoxymethylen-hippursäure mit Essigsäureanhydrid wird unter Wasserabspaltung 2-Phenyl-4-methoxymethylen-oxazolone-(5) erhalten, dagegen erfolgt bei der gleichen Reaktion mit Methoxymethylen-phenacetursäure eine Isomerisierung zu 5-Methoxy-2-benzyl-oxazolin- Δ^2 -carbonsäure-(4), die möglicherweise für eine Penicillin-Synthese verwendbar ist.

Die alkalische oder saure Aufspaltung eines Oxazolons-(5) zur entsprechenden α -Acylamino-carbonsäure ist bekannt¹⁾ und in ihrer Kinetik eingehend untersucht²⁾. Im speziellen Fall der 4-Alkoxy-methylen-oxazolone-(5) (I, R' =

*) Umgearbeitete, am 2. Juli 1953 bei der Redaktion eingegangene Fassung des Manuskripts. Das obige Eingangsdatum ist das des ursprünglichen, inhaltlich mit der vorliegenden Fassung übereinstimmenden Manuskripts. *Die Redaktion.*

Die Arbeit wurde 1948/49 innerhalb der Untersuchungen zur Synthese des Penicillins ausgeführt.

¹⁾ E. Erlenmeyer jun., Liebigs Ann. Chem. **275**, I [1893]; Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2036 [1900]; Liebigs Ann. Chem. **337**, 265 [1904].

²⁾ W. Schulz, Dissertat. Techn. Universität Berlin-Charlottenburg, 1948.