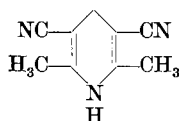
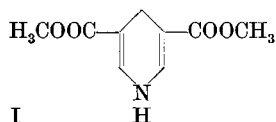


92. Zur Konstitution der durch Reduktion gewonnenen einfachen Dihydro-pyridin-Verbindungen

von H. Kühnis, W. Traber und P. Karrer.

(14. III. 57.)

Bei der Reduktion von Pyridin-3,5-dicarbonsäure-diäthylester erhielten *F. Bohlmann & M. Bohlmann*¹⁾ ein Dihydroderivat („Dihydro-dinicotinsäure-dimethylester“), in welchem ohne Zweifel die para-Dihydroverbindung I vorliegt. Das geht aus den Eigenschaften der Substanz hervor, die mit denjenigen der *Hantzsch*'schen p-Dihydro-pyridine übereinstimmen: die Substanz fluoresziert in Lösung blau, wird durch schwache Säure innerhalb Tagen nicht verändert, lässt sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in saurer Lösung nicht zu einem Di-(dinitrophenylhydrazon) aufspalten und reduziert neutrale Silbernitratlösung nur in der Hitze schwach.



Auch 2,6-Lutidin-dicarbonsäure-3,5-dinitril liefert bei der Reduktion das para-Dihydroderivat II¹⁾, da es mit einem nach *E. v. Meyer*²⁾ dargestellten authentischen p-Dihydro-2,6-lutidin-dicarbonsäure-3,5-dinitril identisch ist.

Ganz andere Eigenschaften besitzen das von uns seinerzeit³⁾ durch Reduktion von Nicotinsäureamid-jodmethylat mittels $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ hergestellte N-Methyl-dihydro-nicotinsäureamid und die entsprechenden Homologen⁵⁾, N-Äthyl-dihydro-nicotinsäureamid⁶⁾, N-n-Propyl-dihydro-nicotinsäureamid usw., die wir als o-Dihydroverbindungen betrachteten (III, IV, V). In ihrem Verhalten entsprechen sie nicht den *Hantzsch*'schen p-Dihydro-pyridin-Derivaten, sondern dem 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin (VI) und dem 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin (VII), für welche nun die Konstitution als o-Dihydroverbindungen bewiesen ist.

¹⁾ *F. Bohlmann & M. Bohlmann*, Chem. Ber. **86**, 1419 (1953).

²⁾ *E. v. Meyer*, J. prakt. Chem. [2] **78**, 509 (1908).

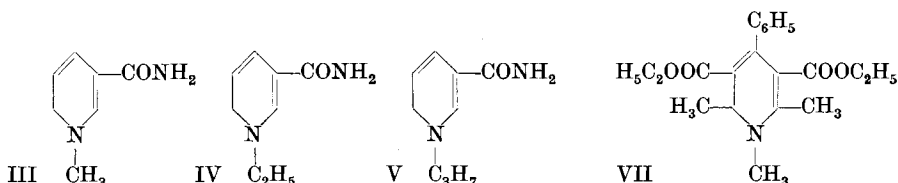
³⁾ *P. Karrer & O. Warburg*, Biochem. Z. **285**, 297 (1936).

⁴⁾ *P. Karrer, G. Schwarzenbach, F. Benz & U. Solmssen*, Helv. **19**, 811 (1936).

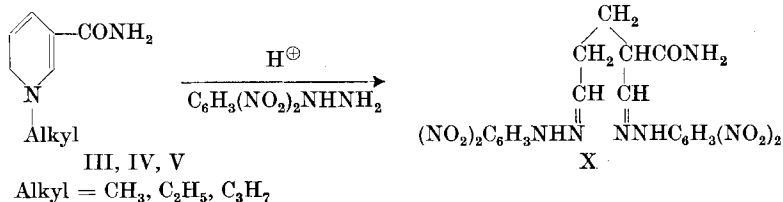
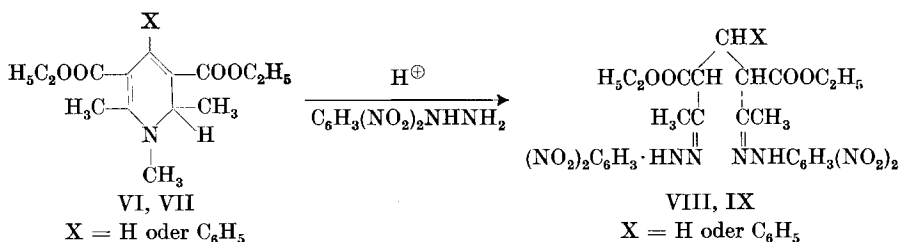
⁵⁾ *P. Karrer & F. J. Stare*, Helv. **20**, 418 (1937).

⁶⁾ Diese Verbindung, früher nicht kristallisiert erhalten, liegt jetzt gut kristallisiert vor, Smp. 88–89°.

Wie die Lösungen der beiden letztgenannten Verbindungen, fluoreszieren diejenigen von III, IV und V nicht, und alle diese Verbindungen werden durch sehr verdünnte und schwache Säuren (pH 3 bis 1) innerhalb Sekunden oder Minuten irreversibel verändert. Die Dihydroderivate III, IV und V reduzieren neutrale Silbernitratlösung in der Kälte momentan.



Eine weitere Analogie besteht im Verhalten dieser Substanzen gegen saure 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung, durch welche sie in gleichartiger Weise in Di-(dinitrophenylhydrazone) übergeführt werden, während sich die *Hantzsch*'schen Dihydro-pyridin-Verbindungen und der „p-Dihydro-dinicotinsäure-dimethylester“ (I) mit diesem Reagens nicht umsetzen.



Die Dihydrazone VIII, IX und X wurden in gut kristallisierter Form und analysenrein isoliert.

Schon vor 20 Jahren wurde gezeigt⁴⁾, dass aus dem durch Reduktion mit Na₂S₂O₄ aus Nicotinsäureamid-jodmethylat entstandenen, als ortho-Dihydroverbindung aufgefassten Reduktionsprodukt durch Einwirkung von sehr verdünnter Säure (pH = 3) eine kristallisierte Substanz entsteht, welche die Zusammensetzung eines N-Methyl-dihydro-nicotinsäureamids besitzt und bei der kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung in Wasser⁷⁾ das für eine solche Verbindung

⁷⁾ Festschrift Prof. A. Stoll, Basel 1957.

richtige Molekulargewicht aufwies. Dieses Produkt, das bei 236° schmilzt und in verdünnter alkoholischer und wässriger Lösung eine Absorptionsbande bei 298 m μ zeigt, wurde daher als N-Methyl-para-dihydro-nicotinsäureamid betrachtet⁴⁾). Diese Auffassung hat sich als unrichtig erwiesen und muss aufgegeben werden.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verbindung dimer ist und nur in wässriger Lösung aus noch nicht völlig abgeklärten Gründen auf die Formel C₇H₁₀ON₂ stimmende Werte für das Molekulargewicht ergibt. Wir haben die analogen N-Äthyl- und N-n-Propyl-derivate aus Nicotinsäureamid-jodäthylat bzw. Nicotinsäureamid-jodpropylat über die mittels Na₂S₂O₄ aus diesen erhaltenen Dihydroverbindungen hergestellt. Bei der Behandlung der letztgenannten Dihydroderivate IV und V mit sehr verdünnter Säure bildeten sich in 20- bis 30-proz. Ausbeute die schön kristallisierenden Dimeren (C₈H₁₂ON₂)₂ bzw. (C₉H₁₄ON₂)₂. Deren Schmelzpunkte liegen bei 231–233° bzw. 166–168°. Mit der Propylverbindung wurden ebullioskopisch (in Alkohol) und kryoskopisch (in Bromoform) Molekulargewichtsbestimmungen ausgeführt, welche eindeutig auf die Formel (C₉H₁₄ON₂)₂ hinweisen.

Über die Konstitution dieser Dimeren sind zur Zeit Untersuchungen im Gang. Hier soll nur auf eine ihrer Eigenschaften hingewiesen werden. In verdünntem Alkohol oder in Wasser weisen ihre Absorptionsspektren, wie schon erwähnt, ein Absorptionsmaximum bei 298 m μ auf. In wasserfreien Lösungsmitteln (absoluter Alkohol, Chloroform) tritt dieses oder ein ähnliches Maximum indessen nicht auf; man beobachtet lediglich Endabsorption. (Enthält der als Lösungsmittel benutzte Alkohol noch etwas Wasser, so findet sich im Spektrum noch ein sehr schwaches Maximum bei ca. 296 m μ .) Das Absorptionsmaximum 298 m μ ist ausserdem abhängig vom pH der Lösung. Es ist am stärksten bei neutraler Reaktion und fällt im sauren und basischen Gebiet schnell ab, wie Fig. 1 und 2 erkennen lassen.

Neben diesen kristallisierten, dimeren Verbindungen, die sich bei der Einwirkung verdünnter Säure auf die primären Dihydroderivate bilden, welche man durch Reduktion der Nicotinsäureamid-jodalkylate erhält und die wir vorläufig als „dimere N-Alkyl-dihydro-nicotinsäureamide“ bezeichnen möchten, entsteht durch die Säureeinwirkung aus diesen Dihydroderivaten noch mindestens eine weitere Substanz, die durch ein starkes Absorptionsmaximum bei 300 m μ charakterisiert ist, bisher aber nicht rein gefasst werden konnte.

Die N-Alkyl-ortho-dihydro-pyridin-Derivate III, IV und V reduzieren p-Benzochinon fast momentan zu Hydrochinon, und mit Maleinsäureanhydrid reagiert z. B. N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid unter Bildung eines Salzes, das durch Säure wieder unter Freisetzung von Maleinsäure zerlegt wird. Die genannten Dihydroverbindungen

lassen sich aus diesen Gründen mit den Dienophilen Benzochinon und Maleinsäureanhydrid nicht im Sinn einer *Diels-Alder*-Reaktion umsetzen.

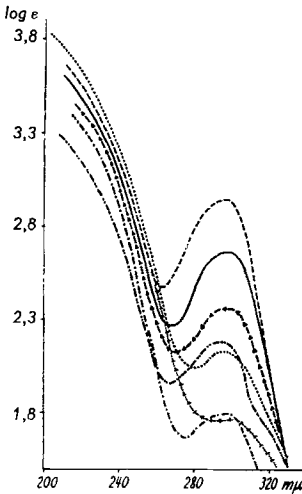


Fig. 1.

Dimeres N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid in Wasser, $c = 2,39 \cdot 10^{-4}$ -m., bei verschiedenen pH sofort nach Auflösung gemessen.

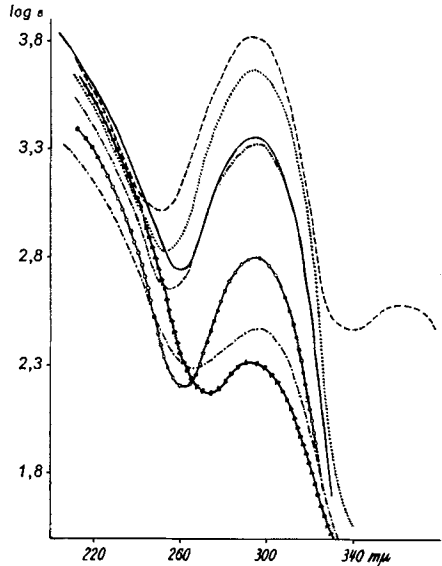
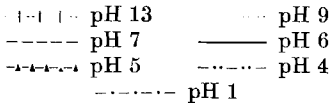
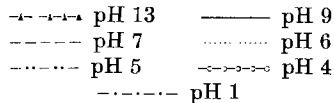


Fig. 2.

Dimeres N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid in Wasser bei verschiedenen pH, gemessen nach 50 Std., $c = 2,39 \cdot 10^{-4}$ -m.



Unsere Auffassung, dass es sich beim primären Reduktionsprodukt des Nicotinsäureamid-jodmethylats, d. h. beim N-Methyl-dihydro-nicotinsäureamid und seinen Homologen um ortho-Dihydroderivate handelt, steht im Gegensatz zu jener von *Rafter & Colowick*⁸⁾, welche diese Verbindung als N-Methyl-para-dihydro-nicotinsäureamid betrachten. Letzterer Annahme können wir auf Grund der oben geschilderten Versuche nicht zustimmen. Die Eigenschaften der Verbindung stehen nur mit jenen eines ortho-Dihydroderivates im Einklang.

Die leichten Verschiebungen von Wasserstoffatomen, die bei ortho-Dihydro-pyridin-Derivaten (und ortho-Dihydro-chinolin-Derivaten usw.) beobachtet werden, sind möglicherweise die Ursache der gegenteiligen Versuchsergebnisse der amerikanischen Forscher.

Die hydrierten Codehydrasen schliessen sich in ihren chemischen Eigenschaften so weitgehend den N-Alkyl-ortho-dihydro-nicotinsäure-

⁸⁾ W. G. Rafter & S. P. Colowick, J. biol. Chemistry **209**, 773 (1954).

amiden an, dass die neuerdings geäusserte Ansicht, dass es sich um p-Dihydroderivate handelt, einer erneuten Überprüfung bedarf.

Dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid (III) wurde nach früher angegebener Methode⁴⁾ dargestellt, wobei es meistens als Öl, einmal aber auch kristallisiert⁹⁾ erhalten worden ist. Wir fanden jetzt, dass man die Substanz leicht in gelben, kugeligen Kristallaggregaten in guter Ausbeute erhält, wenn man das frisch hergestellte, ölige Reduktionsprodukt in wenig Essigester aufnimmt und die Lösung in den Eisschrank stellt. Nach 12 Std. war die Verbindung auskristallisiert und schmolz in diesem Zustand nur 4^o tiefer als das beste früher⁹⁾ beschriebene Präparat. Das Umkristallisieren der Substanz macht Schwierigkeiten; es gelingt noch am besten aus peroxydfreiem Äther, wobei sich aber stets auch unlösliche, viskose Zersetzungsprodukte bilden, welche die Kristallisation des Dihydroderivates sehr erschweren.

N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäureamid (IV). Die Reduktion des Nicotinsäureamid-jodäthylats (dargestellt durch Kochen einer alkoholischen Lösung von Nicotinsäureamid mit Äthyljodid) wurde nach früher⁵⁾ gegebener Vorschrift ausgeführt. Nach der Destillation des rohen Reduktionsproduktes im Kugelrohr (0,12 mm Druck, Luftbadtemperatur 145^o) liess es sich aus wenig Essigester kristallisieren. Impfen erleichtert die Kristallisation. Gelbe Kristalle, Smp. 88—89^o.

| | | | |
|-----------------|--------------|--------|----------|
| $C_8H_{12}ON_2$ | Ber. C 63,14 | H 7,95 | N 18,4% |
| | Gef. „ 62,95 | „ 8,30 | „ 18,32% |

N-n-Propyl-o-dihydro-nicotinsäureamid (V) wurde ebenfalls nach früher⁵⁾ veröffentlichter Vorschrift dargestellt. Es kristallisiert leichter als das N-Äthylderivat IV. Die Kristallisation kann aus Äther oder aus Wasser erfolgen; in Essigester ist die Substanz zu leicht löslich.

„Dimere N-Alkyl-dihydro-nicotinsäureamide“. a) Dimeres N-Methyl-dihydro-nicotinsäureamid. Diese Verbindung wurde nach früher gegebener Vorschrift⁴⁾ (S. 827; dort als N-Methyl-p-dihydro-nicotinsäureamid bezeichnet) dargestellt.

Molekulargewichtsbestimmungen in Wasser ergaben Werte, welche ungefähr der Hälfte des dimeren Produktes ($C_{14}H_{20}ON_2$)₂ entsprachen: 0,2023 g Substanz in 19,742 g H₂O ergaben Gefrierpunktserniedrigungen von 0,100, 0,122 und 0,112^o. Gef. Mol. Gew. 189, 155, 169.

Wie die Fig. 3 zeigt, besitzt das dimere N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid in absolutem Äthanol im Wellenbereich oberhalb 220 m μ kein ausgesprochenes Absorptionsmaximum; eine äusserst geringe Absorption von ca. 285 m μ ab hängt vielleicht mit einem geringen Wassergehalt des Lösungsmittels zusammen. Auch in Chloroform fehlt ein ausgesprochenes Absorptionsmaximum. Dagegen tritt in Wasser eine starke Absorptionsbande auf, die ihr Maximum bei 298 m μ besitzt; durch Stehenlassen der wässrigen Lösung wird deren Extinktion grösser (Fig. 4). Sie ist auch abhängig vom pH der Lösung (Fig. 1 und 2). Die höchste Extinktion wurde bei pH 7 beobachtet und diese fällt sowohl im alkalischen wie im sauren Gebiet mit zunehmendem bzw. abnehmendem pH ab.

Durch die Auflösung des dimeren N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamids in Wasser von Zimmertemperatur wird die Substanz indessen nicht irreversibel verändert. Aus der im Vakuum eingedampften Lösung liess sie sich unverändert zurückgewinnen.

b) Dimeres N-Äthyl-dihydro-nicotinsäureamid. Die Darstellung erfolgte wie diejenige des entsprechenden N-Methyl-derivates. Z. B. wurden 0,7 g N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäureamid in 9 ml Wasser gelöst, die Flüssigkeit durch Zusatz von verd. H₂SO₄ eben kongosauer gemacht, nach 3 Min. mit fester Soda versetzt und anschliessend 15mal mit je 30 ml Chloroform ausgezogen. Die Chloroformauszüge hinterliessen nach dem Ver-

⁹⁾ P. Karrer & F. Blumer, Helv. **30**, 1157 (1947).

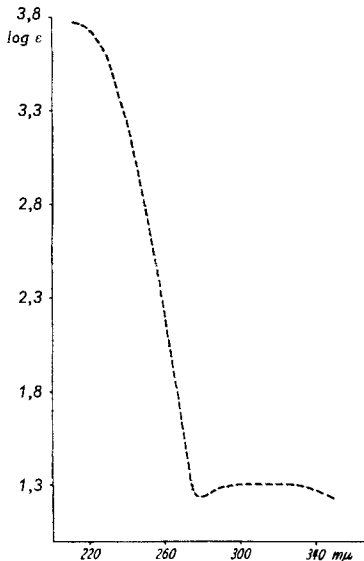


Fig. 3.

Dimeres N-Methyl-o-dihydro-nicotin-säureamid in absolutem Äthanol,
 $c = 2,39 \cdot 10^{-4}$ -m.

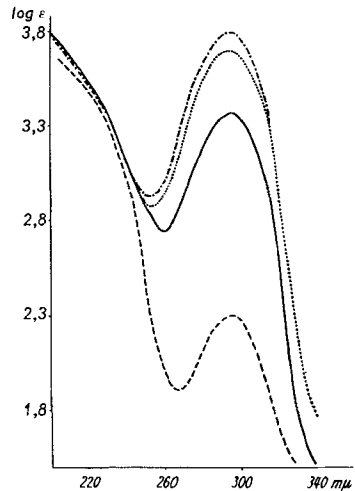


Fig. 4.

Dimeres N-Methyl-o-dihydro-nicotin-säureamid in Äthanol und in Wasser,
 gemessen nach verschiedenen Zeiten.
 $c = 2,38 \cdot 10^{-4}$ -m.

----- in Äthanol ——— in H₂O, sofort
 in H₂O, nach 5 Std.
 - - - - in H₂O, nach 20 Std.

dampfen des Lösungsmittels das dimere N-Äthyl-dihydro-nicotinsäureamid, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol bei 231—233° (nach Braunfärbung ab 220°) schmolz. Ausbeute 20—29% der Theorie.

| | | | | |
|---------------------|--------------|--------|---------|---------------------------------------|
| $(C_8H_{12}ON_2)_2$ | Ber. C 63,14 | H 7,95 | N 18,4 | NC ₂ H ₅ 19,08% |
| (304.2) | Gef. „ 63,24 | „ 8,07 | „ 18,29 | „ 15,0% |

Absorptionsspektrum vgl. Fig. 5.



Fig. 5.

Dimeres N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäureamid in Alkohol, gemessen nach 50 Std.,
 $c = 2,43 \cdot 10^{-4}$ -m.

c) Dimeres N-Propyl-dihydro-nicotinsäureamid wurde aus N-Propyl-o-dihydro-nicotinsäureamid in analoger Weise wie die entsprechenden N-Methyl- und N-Äthyl-Derivate erhalten. Statt Chloroform verwendet man hier aber Äther zur Extraktion, da die Substanz dadurch in grösserer Reinheit anfällt und sich besser kristallisieren lässt. Die Kristallisation erfolgte aus Essigester. Smp. 166—168°.

| | | | |
|---------------------|--------------|--------|----------|
| $(C_9H_{14}ON_2)_2$ | Ber. C 65,06 | H 8,43 | N 16,87% |
| (332,3) | Gef. „ 64,88 | „ 8,66 | „ 16,74% |

Kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung in Bromoform: 0,1522 g in 54,7096 g Bromoform. Smp.-Erniedrigung 0,125° (\pm 0,002°) (Mittel von 8 Ablesungen). Gef. Mol.-Gew. 320,5.

Ebullioskopische Molekulargewichtsbestimmung in Äthanol (Sdp.-Erhöhungskonstante 11,5): 0,475 g; 0,2603 g Substanz in 17,284 g; 15,4364 g Äthanol. Beobachtete Sdp.-Erhöhung 0,10°; 0,055°. Gef. Mol.-Gew. 318; 353.

Aufspaltung des N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäureamids zum Dihydrazon X. 8,84 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden mit 36 ml konz. Salzsäure übergossen und durch Zusatz von 600 ml heissem Alkohol in Lösung gebracht. Dazu fügte man eine siedende Lösung von 2,259 g N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäureamid in 10 ml Äthanol und liess das Gemisch 12 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Der ausgefallene Niederschlag wurde hierauf von der überstehenden Lösung abgetrennt, letztere auf $\frac{1}{4}$ ihres Volumens eingengt und der dabei neu gebildete Niederschlag mit dem ersten vereinigt. Durch Zusatz von wenig Wasser kann eine dritte Fällung erhalten werden. Die vereinigten Niederschläge haben wir fünfmal aus einer Mischung von Dimethylformamid-Methanol umkristallisiert. Die hellgelben Kristalle des Di-[2,4-dinitrophenylhydrazons] X (=2-Carbamid-glutardialdehyd-di-[2,4-dinitrophenylhydrazon]) schmolzen nach dem Trocknen im Hochvakuum nach vorgängigem Sintern unter Zersetzung bei 155—158°, wenn das Schmelzpunktsröhrchen erst bei 130° in das Bad eingetaucht wurde; andernfalls zersetzte sich die Substanz schon bei tieferer Temperatur.

| | | | |
|----------------------|--------------|--------|----------|
| $C_{18}H_{17}O_9N_9$ | Ber. C 42,92 | H 3,40 | N 25,04% |
| (503,4) | Gef. „ 42,89 | „ 3,45 | „ 24,41% |

Die Ausbeute an dem rohen Dihydrazon ist bedeutend. Um es auf den maximalen Schmelzpunkt zu bringen, sind aber zahlreiche Kristallisationen notwendig, wodurch die Ausbeute stark sinkt. Im vorbeschriebenen Versuch wurden 100 mg von der reinsten Fraktion erhalten.

Aufspaltung des N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamids zum Dihydrazon X. Die Einwirkung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin auf N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid fand unter denselben Bedingungen statt wie der Umsatz mit der N-Äthyl-Verbindung, und das Reaktionsprodukt war mit dem vorbeschriebenen Dihydrazon identisch. Smp. 155—158° (Zers.) nach Sintern bei 148—150°.

| | | | |
|----------------------|--------------|--------|----------|
| $C_{18}H_{17}O_9N_9$ | Ber. C 42,92 | H 3,40 | N 25,04% |
| (503,4) | Gef. „ 42,73 | „ 3,84 | „ 24,42% |

N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäureamid und p-Benzochinon bzw. Maleinsäureanhydrid. a) Mit p-Benzochinon: 3,77 g N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäureamid in 350 ml Benzol wurden unter Kühlen und Rühren langsam mit einer Lösung von 2,63 g p-Benzochinon in 100 ml Benzol versetzt. Das ausgefallene hellbraune Pulver wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Es handelt sich um ein in Wasser leicht lösliches Salz des Hydrochinons mit einem nicht näher untersuchten Amin, denn seiner wässrigen Lösung kann nach dem Ansäuern mit Äther das Hydrochinon entzogen werden.

b) Mit Maleinsäureanhydrid: zur Lösung von 4,2 g N-Äthyl-o-dihydro-nicotinsäureamid in 300 ml Benzol wurde tropfenweise eine solche von 2,7 g Maleinsäureanhydrid in 100 ml Benzol gegeben. Es fiel sofort ein farbloser Niederschlag aus, in welchem ein Salz der Maleinsäure mit einem nicht näher untersuchten Amin vorlag. Es löste sich in Wasser leicht und aus dieser Lösung liess sich nach dem Ansäuern die entstandene Maleinsäure mit Äther ausziehen.

Zusammenfassung.

Die durch Reduktion der N-Alkyl-nicotinsäureamid-jodalkylate mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ erhaltenen, kristallisierten N-Alkyl-dihydro-nicotinsäureamide (Alkyl = CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7) stimmen in ihren Eigenschaften (Fehlen von Fluoreszenz, Empfindlichkeit gegen Säuren, Aufspaltbarkeit durch Dinitrophenylhydrazin usw.) mit dem 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin und dem 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin, deren Konstitution als ortho-Dihydroverbindungen sichergestellt ist, überein. Sie unterscheiden sich andererseits in ihrem Verhalten völlig von den *Hantzsch*'schen p-Dihydro-pyridinen und dem „p-Dihydro-dinicotinsäure-dimethylester“ I. Sie werden daher wie bis anhin als ortho-Dihydro-pyridin-Derivate aufgefasst.

Durch Einwirkung von sehr verd. Säure auf die N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäureamide bilden sich in Ausbeuten von 10–30% schön kristallisierte Dimere, die „dimere N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäureamide“ genannt und die zur Zeit weiter untersucht werden. Das „dimere N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäureamid“ ist identisch mit der früher als „N-Methyl-p-dihydro-nicotinsäureamid“ bezeichneten Verbindung, deren alter Name aus der Literatur zu streichen ist.

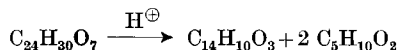
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

93. Die Konstitution des Athamantins und des Oroselols¹⁾

von O. Halpern, P. Waser²⁾ und H. Schmid.

(14. III. 57.)

Das optisch aktive Athamantin wurde im Jahr 1844 von *G. Schnerdmann & F. L. Winckler*³⁾ aus der Wurzel von *Athamanta oreoselinum* L. (*Peucedanum oreoselinum*) isoliert. Mit warmer wässrig-methanolischer Salzsäure zerfällt es gemäss



in Oroselon und 2 Mole Isovaleriansäure. Die Konstitution des Oroselons (III) und seiner Hydrierungsprodukte wurde von *E. Späth, N. Platzer & H. Schmid*⁴⁾ aufgeklärt.

Athamantin selbst enthält die unbesetzte Doppelbindung des γ -Pyroneinges, da der Stoff bei der Ozonisierung und nachfolgender

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am „Symposium on the Chemistry of Naturally Occurring Pyrones“ Dublin, 1955; cf. Scientific Proc. Royal Dublin Society, **27**, 145 (1956).

²⁾ Pharmakologisches Institut der Universität Zürich.

³⁾ Liebigs Ann. Chem. **51**, 315 (1844); Buchners Repert. Bd. **27**, 169.

⁴⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **73**, 709 (1940).