

Natriumhydrogencarbonatlösung, bis Lackmuspapier neutral anzeigt. Es bildet sich eine zuerst ganz weisse Fällung, die langsam schwach violettblau wird. Nun wird alsbald genutscht (Durchmesser der Nutsche 15 cm) und das Filtergut mit dest. Wasser gut ausgewaschen. Darauf presst man das Filtergut auf Tonteller ab. Am andern Tag wird es vom Tonteller abgeschabt und in einer Porzellanschale im Vakuum zuerst über Chlorcalcium und am Schluss über Phosphorpentoxyd scharf getrocknet. Dieses schwach blau gefärbte Rohprodukt sublimiert man im Hochvakuum: Aus 6 g wurden in 4 Std. bei 0,06 Torr und 70–80° Ölbadtemp. 5,75 g schneeweisses Sublimat vom Smp. 95–96° (ohne Zers.) gewonnen. Der geringe Rückstand bildet ein federleichtes, schwammiges Pulver von dunkelbrauner Farbe.

| | | | |
|----------------|--------------|--------|-----------|
| $C_6H_5ONCl_2$ | Ber. C 40,48 | H 2,83 | Cl 39,83% |
| (177,9) | Gef. „ 40,40 | „ 2,73 | „ 39,98% |

Das Sublimat ist in Benzol leicht löslich, etwas schwerer in Schwefelkohlenstoff und noch schwerer in Petroläther. Aus Benzol kristallisiert es in der Form von Warzen, aus Schwefelkohlenstoff in einem Haufwerk feiner langer Nadeln. In beiden Fällen bleibt der Smp. unverändert, und das Schmelzen vollzieht sich ebenfalls ohne Zersetzungerscheinung.

Der Freundlichkeit von Herrn Prof. Dr. R. WIZINGER verdanke ich die Möglichkeit, dass ich diese kleine Arbeit im Farbeninstitut der Universität Basel ausführen konnte.

SUMMARY

Preparation of 2,4-Dichloro-6-aminophenol of so far, at least in the literature, unknown stability and with the new melting point of 95–96° without decomposition.

Leimenstrasse 25, Basel

203. Recherches dans la série des cyclitols XXVI. Obtention d'inositol-phosphodiesteres cycliques et transposition d'esters inositol-monophosphoriques

par Th. Posternak

(27 VIII 58)

On sait depuis longtemps que lors de l'hydrolyse acide ou alcaline des lécithines et des céphalines, il se produit une migration de groupes phosphoryles¹⁾ liés aux restes de glycérol. Le mécanisme communément admis suppose la formation intermédiaire d'un phosphodiester cyclique II par réaction avec un groupe hydroxyle voisin de celui qui portait le reste phosphoryle primitif; l'hydrolyse partielle de II peut alors donner lieu à la formation d'un monoester III différent de la substance I primitive par l'emplacement du phosphoryle. Ce mécanisme semble fort général et explique en particulier les phénomènes observés au cours de l'hydrolyse des polynucléotides²⁾.

¹⁾ E. BAER & M. KATES, J. biol. Chemistry **175**, 79 (1948); **185**, 615 (1950).

²⁾ Cf. D. M. BROWN & A. R. TODD, Nucleic Acids I, 415, Academic Press, New York (1955).

On a trouvé, comme on sait, dans la nature, des phospholipides contenant du méso-inositol, qu'on désigne en général sous le nom de phospho-inositides. Ce groupe de graisses phosphorées paraît très répandu. Les représentants les plus simples semblent répondre à la formule générale IV³⁾. On a décrit d'autres phospho-inositides plus riches en phosphore⁴⁾ ou contenant encore d'autres restes de sucres.

Les acides inositol-phosphoriques obtenus par hydrolyse des phospho-inositides sont encore mal caractérisés. Par analogie avec ce qui a été indiqué plus haut, on a parfois soulevé la question si, lors de l'hydrolyse, il ne pourrait pas se produire ici également des migrations de groupes phosphoryles^{5) 6) 7) 8)}: les acides inositol-phosphoriques obtenus ne correspondraient pas ainsi forcément à ceux qui existaient primitivement dans le phospholipide. HAWTHORNE & CHARGAFF⁶⁾ considèrent ces migrations comme peu probables, car d'après eux la distance séparant deux OH voisins dans la forme chaise d'un inositol est trop grande pour permettre la formation du diester cyclique intermédiaire mentionnée plus haut. BROWN & HIGSON⁷⁾ sont d'un avis opposé, en raison de l'existence de dérivés isopropylidéniques et d'esters sulfureux cycliques des cyclohexane-diols-1,2 *cis* ou *trans*. D'autre part, ces auteurs ont préparé les phosphodiester cycliques de ces deux diols. Etudiant les (hydroxy-2-cyclohexyl)-benzyl-phosphates et les (hydroxy-2-cyclohexyl)-glycérol-1-phosphates, ils pensent que leur hydrolyse a lieu par l'intermédiaire de ces diesters cycliques; par analogie, ils considèrent comme probables des migrations de restes phosphoryles lors de l'hydrolyse des phospho-inositides.

Faisons remarquer cependant que des considérations relatives aux phospho-esters de cyclohexane-diols-1,2 ne sauraient être étendues sans autre aux esters inositol-phosphoriques. Dans la série des inositols, la formation de dérivés bicycliques contenant un anneau pentagonal accolé à celui du cyclohexane est parfois malaisée; c'est ainsi que la condensation de l'acétone avec deux OH voisins *cis* est incomparablement plus difficile dans le cas du m-inositol que dans ceux du cyclohexane-diol-1,2 *cis* et d'autres cyclitols inférieurs⁹⁾. C'est la raison pour laquelle la préparation et l'étude de phosphodiester cycliques d'inositols nous ont paru particulièrement intéressantes.

Actuellement on ne connaît que deux acides inositol-monophosphoriques cristallisés et homogènes^{9a)}. L'un d'entre eux, isolé pour la première fois du son¹⁰⁾,

³⁾ M. FAURE & M. J. MORELEC-COULON, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **236**, 1104 (1953); **238**, 411 (1954).

⁴⁾ J. FOLCH, J. biol. Chemistry **177**, 505 (1949).

⁵⁾ T. MALKIN & A. POOLE, J. chem. Soc. **1953**, 3470.

⁶⁾ J. N. HAWTHORNE & E. CHARGAFF, J. biol. Chemistry **206**, 27 (1954).

⁷⁾ D. M. BROWN & H. M. HIGSON, J. chem. Soc. **1957**, 2034; **1958**, 1360.

⁸⁾ D. J. HANAHAN & J. N. OLLEY, J. biol. Chemistry **231**, 813 (1958).

⁹⁾ TH. POSTERNAK, Bull. Soc. Chim. biol. **33**, 1041 (1951); S. J. ANGYALL, Quarter. Review **11**, 222 (1957).

^{9a)} Ajouté lors de la correction des épreuves. G. L. KILGOUR & C. E. BALLOU, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3956 (1958), viennent de décrire la préparation du pinitol-4-phosphate et du (-)-inositol-3-phosphate.

¹⁰⁾ R. J. ANDERSON, J. biol. Chemistry **18**, 441 (1914); **20**, 475 (1915).

s'obtient commodément par hydrolyse enzymatique partielle de l'hexaphosphate de ms-inositol¹¹). Il est sans doute identique, d'après les F., les F. de mélange, les spectres IR. et les diagrammes de diffraction de rayons X¹²), à un produit synthétique obtenu par phosphorylation à partir du penta-O-acétyl-1,3,4,5,6-ms-inositol (V)¹³). Comme, lors de cette synthèse, les substances n'ont pas été soumises à un traitement acide énergique, mais seulement à l'action modérée du méthylate de sodium d'après ZEMPLÉN, il est très probable qu'il ne s'est pas produit de migration intramoléculaire de reste phosphoryle (voir plus loin) et que le composé final représente bien l'acide ms-inositol-2-phosphorique (VIII). Par une méthode synthétique analogue, on a préparé aussi l'acide scyllitol-phosphorique (XI)¹³).

Nous avons traité les deux acides inositol-phosphoriques VIII et XI par la dicyclohexyl-carbodiimide en présence de pyridine aqueuse¹⁴). Les produits obtenus ont été analysés par chromatographie sur papier d'après les méthodes employées par KHORANA et coll.¹⁴) dans le cas de phosphoesters de dérivés de sucres réducteurs. On décèle ainsi facilement deux substances nouvelles dont la deuxième, de Rf supérieur, se forme à partir de la première. D'après leurs Rf et d'autres propriétés décrites plus loin et par analogie avec les observations de KHORANA¹⁴), elles doivent représenter resp. un phosphodiester cyclique et une N-inositol-phosphoryl-dicyclohexyl-urée (VII).

Disposant d'une quantité suffisante d'acide ms-inositol-2-phosphorique (VIII), nous avons pu isoler le phosphodiester cyclique qui en dérive, sous forme de sel de baryum $C_6H_{10}O_8PBa_{0,5}$ qui se laisse séparer facilement, par précipitation fractionnée au moyen d'alcool, des substances VII et VIII qui l'accompagnent.

Sous l'action ménagée des acides ou des alcalis (30 min de traitement à 32° par H_2SO_4 0,5-n. ou KOH 0,5-n.) le composé se transforme entièrement en un mélange de monoesters phosphoriques qui, par chromatographie sur papier prolongée, se laisse séparer en deux composants. En découpant et extrayant à l'eau les deux bandes, on peut doser approximativement les deux produits qui sont dans un rapport de 2,5–3,0 à 1. La substance la moins abondante a un Rf identique à celui de l'acide ms-inositol-2-phosphorique (VIII) de départ, alors que le Rf de l'autre composé est d'environ 13% inférieur. Cette facilité d'hydrolyse partielle caractérisant les phosphodiester à cycle à 5 atomes¹⁴), il en résulte que le composé $C_6H_{10}O_8PBa_{0,5}$ représente le sel de baryum du diester ms-inositol-1(3),2-phosphorique (IX). Les deux composés formés par hydrolyse ménagée au moyen d'acide ou d'alcali doivent alors être d'une part l'acide ms-inositol-2-phosphorique (VIII), d'autre part l'acide ms-inositol-1(3)-phosphorique (X).

¹¹) S. & TH. POSTERNAK, *Helv.* **12**, 1165 (1929); H. E. CARTER, *Biochem. Prep.* **2**, 65 (1952).

¹²) B. ISELIN, communication personnelle du 9. 6. 1951; P. FLEURY, A. DESJOBERT & J. LECOCQ, *Bull. Soc. Chim. biol.* **36**, 1301 (1954).

¹³) B. ISELIN, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3822 (1949).

¹⁴) H. G. KHORANA, G. N. TENER, R. S. WRIGHT & J. G. MOFFATT, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 430 (1957).

Dans la conformation préférentielle du ms-inositol, l'hydroxyle 2 est, comme on sait, le seul se trouvant sous forme axiale. Comme la substance X prend naissance en quantité prépondérante, on voit que la formation du composé à groupe O-phosphoryle équatorial est favorisée, à supposer que la conformation du ms-inositol reste la même lorsqu'il est combiné comme ester phosphorique.

Comme indiqué plus haut, il se forme à partir de l'acide scyllitol-phosphorique (XI) un composé de propriétés chromatographiques analogues à celles de IX; il s'agit sans doute du diester scyllitol-1,2-phosphorique (XII). Dans le cas de la substance IX les deux hydroxyles combinés sous forme de diester sont resp. équatorial et axial; dans celui de la substance XII, ils sont tous deux équatoriaux. Ces observations sont analogues à celles effectuées récemment dans la série des sucres pyraniques¹⁴⁾: facilité de formation de phosphodiester cycliques impliquant deux OH voisins qui sont l'un axial et l'autre équatorial ou tous deux équatoriaux.

On a montré que sous l'action énergétique des acides, il se produit une interconversion des glycérophosphates α et β (I avec R = H) comportant la formation intermédiaire probable de diester cyclique II¹⁵⁾. Nous avons constaté que si l'on traite l'acide ms-inositol-2-phosphorique (VIII) dans des conditions analogues à celles utilisées pour l'hydrolyse acide partielle de phospho-inositides (30 min à 100° avec HCl 6-n. 4⁶⁾) il se forme un mélange d'acides ms-inositol-phosphoriques composé, d'après l'analyse chromatographique, de deux substances ayant les mêmes Rf que celles obtenues à partir du phosphodiester IX par traitement ménagé acide ou alcalin; ici encore la substance de Rf inférieur est en quantité 2,5–3,0 fois plus élevée que l'autre.

On obtient encore un mélange identique au précédent par les Rf et les proportions des deux composants, en traitant d'une manière analogue par HCl le penta-O-acétyl-1,3,4,5,6-diphénylphosphoryl-2-ms-inositol (VI) qui est un produit intermédiaire de la synthèse de VIII¹³⁾. Ce composé subit aisément une hydrolyse partielle par traitement ménagé au moyen de l'hydroxyde de baryum méthanolique; on obtient alors un mélange de deux acides inositol-phosphoriques formé cette fois en quantité prépondérante de la substance de Rf identique à celui de l'acide VIII.

En raison des migrations du reste phosphoryle de l'acide ms-inositol-2-phosphorique (VIII) qui viennent d'être décrites, on pourrait se demander si les composés obtenus par traitement acide ou alcalin ménagé du phosphodiester IX ne résulteraient pas eux-mêmes de transpositions d'autres esters phosphoriques formés comme produits primaires. Ceci est peu probable; en effet l'acide VIII, soumis aux mêmes traitements ménagés, reste inaltéré comme le montre l'analyse chromatographique.

Les divers mélanges d'acides inositol-phosphoriques qui viennent d'être mentionnés ont été obtenus à l'état analytiquement pur comme sels de baryum $C_6H_{11}O_9PBa, H_2O$.

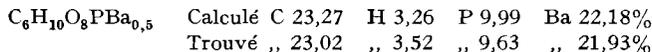
¹⁵⁾ M. L. BAILLY, C. r. hebdomadaire des Séances Acad. Sci. **206**, 1902 (1938); **208**, 443 (1939).

Toutes les chromatographies sur papier ont été effectuées sur papier WHATMAN 4 dans le système n-propanol-NH₃ conc.-H₂O (6:3:1 en vol.); révélation d'après HANES & ISHERWOOD¹⁷). Pour les déterminations quantitatives, une solution de mélange d'acides phospho-organiques, de préférence sous forme de sels d'ammonium, est appliquée le long de la ligne de départ. Après développement, les bandes formées sont localisées par révélation de minces bandelettes de papier découpées longitudinalement; on découpe, extrait à l'eau et effectue des dosages de P dans les solutions résultantes. Les valeurs obtenues doivent subir une correction, d'ailleurs très faible, correspondant au P extrait du papier lors d'essais à blanc.

Détection chromatographique des phosphodiesteres. On a opéré en principe d'après les techniques de KHORANA et coll.¹⁴). Une partie d'acide inositol- (VIII) ou scyllitol-phosphorique (XI) libre est dissoute dans 15 parties d'eau. On ajoute 85 parties de pyridine pure et 6 parties de dicyclohexyl-carbodiimide. Au bout de temps donnés, des parties aliquotes sont prélevées et diluées de 1 vol. H₂O. Après 3 extractions à l'éther, la solution aqueuse est analysée par chromatographie sur papier. Des résultats analogues ont été obtenus avec les acides VIII et XI. Le tableau suivant indique les Rf et les intensités, en fonction du temps, des taches observées.

| Temps en h | Dérivés du ms-inositol | | | Dérivés du scyllitol | | |
|------------|------------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------------------|
| | Acide VIII Rf 0,17 | Diester-IX Rf 0,33 | N-phosphoryl-urée VII Rf 0,84 | Acide XI Rf 0,15 | Diester-XII Rf 0,28 | N-phosphoryl-urée VII Rf 0,75 |
| 2 | +++ | (+) | 0 | +++ | 0 | 0 |
| 20 | (+) | +++ | 0 | (+) | +++ | 0 |
| 72 | 0 | +++ | (+) | — | — | — |
| 96 | 0 | ++ | ++ | 0 | ++ | ++ |

Diester cyclique ms-inositol-1(3),2-phosphorique IX. 100 mg d'acide ms-inositol-2-phosphorique (VIII) sont dissous dans 1,4 ml H₂O. On ajoute 6 ml de pyridine pure et 600 mg de dicyclohexyl-carbodiimide et abandonne 48 h à température ordinaire. La dicyclohexylurée (520 mg) est essorée et lavée à l'eau. Les liquides réunis sont extraits 4 fois à l'éther fraîchement redistillé. On concentre la solution aqueuse dans le vide à environ 1 ml. en ajustant de temps en temps le pH à 7,5 au moyen de NH₃ dil. Après introduction de 0,6 ml d'acétate de baryum à 20%, on ajoute 10 ml d'alcool absolu et sépare immédiatement par centrifugation le précipité formé qu'on lave à l'alcool et sèche. Le liquide retient 20% du P mis en œuvre; il contient entre autres toute la N-inositol-phosphoryl-dicyclohexylurée VII présente. On reprend le précipité par 1 ml d'eau; l'insoluble est essoré et lavé et les liquides réunis sont additionnés de 1 vol. d'alcool. Le précipité formé (12 mg) est séparé par centrifugation et lavé à l'alcool à 50%; il consiste essentiellement en monophosphate d'inositol. Les liquides réunis sont additionnés graduellement de 8 vol. d'alcool; il précipite une gomme qui durcit rapidement et qu'on sépare alors immédiatement par centrifugation. La dissolution suivie de précipitation par l'alcool est encore répétée 2 fois. Obtenu 60 mg de produit homogène d'après la chromatographie sur papier



Hydrolyse partielle du diester IX. Le diester cyclique IX est traité à 32° par H₂SO₄ 0,5-n. ou KOH 0,5-n. Au bout de temps déterminés, on prélève 0,1 ml qu'on additionne resp. de 0,1 ml NH₃ 0,6-n. ou de 0,1 ml (NH₄)₂SO₄ 0,3-m., puis on analyse par chromatographie sur papier. Au bout de 30 min de traitement soit par l'acide, soit par l'alcali, la substance IX a pratiquement disparu. Dans les deux cas, on sépare par chromatographie

¹⁷) C. S. HANES & F. A. ISHERWOOD, Nature 164, 1107 (1949).

prolongée (30 h et plus; Durchlaufchromatographie) deux substances dont l'une a le même Rf que l'acide VIII chromatographié dans les mêmes conditions de concentration en électrolytes, alors que l'autre, en quantité 2,5–3,0 fois plus forte a un Rf de 13% inférieur au précédent (dans ces conditions, l'acide VIII chemine sur papier d'environ 30 cm).

10 mg de sel de baryum de IX sont traités 5 h à 32° par 1 ml H₂SO₄ 0,5-n. Il ne se forme pratiquement pas de P minéral. On neutralise par NH₃ et ajoute 0,5 ml d'acétate de baryum à 20%; le filtrat du sulfate de baryum est concentré dans le vide à 0,5 ml et précipité par 2 vol. d'alcool. On purifie par dissolution dans l'eau suivie de reprécipitation par l'alcool.

C₈H₁₁O₉PBa₂H₂O Calculé P 7,49 Ba 33,22% Trouvé P 7,40 Ba 33,70%

Transposition de l'acide ms-inositol-2-phosphorique VIII. 20 mg de la substance VIII sont chauffés 30 min au bain-marie bouillant avec 1,5 ml HCl 6-n. La solution est évaporée à sec dans le vide; on reprend par l'eau et répète encore 2 fois cette suite d'opérations. Pour finir, on maintient 1 h dans le vide poussé. Dans ces conditions, 2–3% seulement du P sont minéralisés. Par chromatographie sur papier on décèle deux substances de mêmes Rf et en mêmes proportions que celles formées par hydrolyse partielle du diester IX. Le produit est repris par 1 ml H₂O + 0,2 ml acétate de baryum à 20%; le pH est ajusté à 7,5 par NH₃ dil. L'insoluble est éliminé par centrifugation et bien lavé. On précipite par addition de 2 vol. d'alcool; le mélange de sels de baryum est purifié par reprécipitation.

C₈H₁₁O₉PBa₂H₂O Calculé C 17,43 H 3,17 P 7,49 Ba 33,22%
 Trouvé „ 17,48 „ 3,32 „ 7,62 „ 32,50%

Par analyse chromatographique, on montre que par 20 h de traitement à 32° par H₂SO₄ 0,5-n. ou KOH 0,5-n., la substance VIII ne subit aucune altération.

Hydrolyses partielles du penta-O-acétyl-1,3,4,5,6-O-diphénylphosphoryl-2-ms-inositol (VI). – a) *Hydrolyse acide.* 100 mg de substance VI sont dissous dans 4 ml d'alcool méthylique; on ajoute 2 ml HCl 6-n. et maintient 30 min au bain-marie bouillant en récipient ouvert pour permettre l'évaporation de l'alcool. Après cette hydrolyse on procède aux traitements indiqués plus haut (voir transposition de VIII). L'analyse chromatographique conduit exactement aux résultats obtenus ci-dessus par transposition de VIII. Le mélange d'acides inositol-phosphoriques a été isolé sous forme de sel de baryum.

C₈H₁₁O₉PBa₂H₂O Calculé C 17,43 H 3,17 P 7,49 Ba 33,22%
 Trouvé „ 17,33 „ 3,44 „ 7,68 „ 32,60%

b) *Hydrolyse alcaline.* 100 mg de substance VI sont dissous dans 2 ml d'alcool absolu. On ajoute 2,4 ml de solution méthanolique de Ba(OH)₂ 0,985-n. et chauffe 1 min à l'ébullition ce qui donne lieu à une précipitation massive. On reprend par 10 ml d'eau et chauffe encore 10 min à l'ébullition. Les ions Ba⁺⁺ sont précipités par la quantité strictement nécessaire de H₂SO₄ et le filtrat du BaSO₄ est concentré dans le vide. L'analyse chromatographique montre la présence de 2 substances ayant les Rf indiqués plus haut, mais ici c'est le composé de Rf supérieur, identique à celui de l'acide VIII, qui est en quantité environ trois fois supérieure à l'autre. Le mélange des acides inositol-phosphoriques a été transformé en sel de baryum de la manière habituelle.

C₈H₁₁O₉PBa₂H₂O Calculé C 17,43 H 3,17 P 7,49 Ba 33,22%
 Trouvé „ 17,63 „ 3,51 „ 7,30 „ 32,90%

*Acide inositol-phosphorique de soya*¹⁶⁾. L'analyse chromatographique montre la présence de deux substances de mêmes Rf et en mêmes proportions que celles formées à partir du diester IX ou du monoester VIII.

RÉSUMÉ

La formation de phosphodiester-1,2 cycliques a été observée à partir de l'acide scyllitol-phosphorique et de l'acide ms-inositol-2-phosphorique; la substance formée à partir de ce dernier a été préparée comme sel de baryum

analytiquement pur. Par traitement acide ou alcalin ménagé, elle fournit deux produits, vraisemblablement les acides ms-inositol-2- et -1(3)-phosphoriques, le dernier étant en quantité prépondérante. Des mélanges analogues au précédent par les Rf et les proportions des deux composants sont représentés par un échantillon d'acide inositol-phosphorique de soya et s'obtiennent aussi par traitement acide énergique de l'acide ms-inositol-2-phosphorique et du penta-O-acétyl-1, 3, 4, 5, 6-O-diphénylphosphoryl-2-ms-inositol. L'hydrolyse alcaline de la dernière substance conduit par contre à l'inversion des proportions des deux composants. Des migrations de groupes phosphoryles ont été ainsi démontrées expérimentalement dans la série des inositols, et il devient très probable qu'elles se produisent au cours de l'hydrolyse des phospho-inositides.

Genève, Laboratoire de Chimie biologique
et organique spéciale de l'Université

204. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

23. Mitteilung¹⁾

Pyridazine XI

Die Reaktion von Kojisäure mit Hydrazin

1. Teil

von A. F. Thomas und A. Marxer

(27. VIII. 58)

Bei den Untersuchungen von Stoffgruppen mit möglicher hypotensiver Wirkung interessierten wir uns für N-Aminopyridone. Es war bekannt, dass Kojisäure (I) mit primären Aminen γ -Pyridone liefern kann²⁾. Noch unbearbeitet schien jedoch die Frage, ob die Verwendung von Hydrazin an Stelle dieser Amine zu N-Aminopyridonen oder zu N,N'-Dipyridonen führt, oder ob in Analogie zu den bei γ -Pyronen³⁾ beobachteten Verhältnissen mit Hydrazinhydrat 3-Pyrazol-acetaldehyd-hydrazon entstehen würde, indem zwei Molekeln Hydrazin mit einer Molekel Kojisäure analog dem in Schema 1 skizzierten Weg reagieren. Einige vermutlich ähnliche Reaktionen sind zwar in der Kojisäure-Reihe beschrieben, die Strukturen wurden aber nicht genau abgeklärt.

¹⁾ 22. Mitt. s. P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER & J. DRUEY, *Helv.* **41**, 1052 (1958).

²⁾ Vgl. z. B. T. YABUTA, *J. chem. Soc. Japan* **37**, 1185, 1234 (1916); **125**, 575 (1924); J. W. ARMIT & T. J. NOLAN, *J. chem. Soc.* **1931**, 3023; K. HEYNS & G. VOGELANG, *Chem. Ber.* **87**, 1377 (1954).

³⁾ Vgl. z. B. R. G. JONES & M. J. MANN, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4048 (1953); C. AINSWORTH & R. G. JONES, *ibid.* **76**, 3172 (1954).