

275. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

29. Mitteilung¹⁾

Hydropyridine III

Die Anlagerung von Phenylacetonitril an
1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin

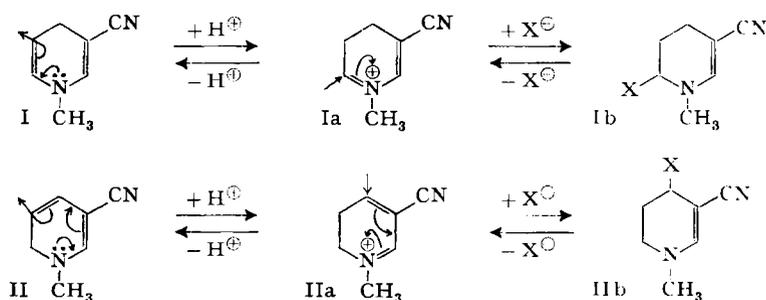
von K. Schenker und J. Druey

(10. X. 59)

Die Empfindlichkeit der Dihydro-nicotinsäureamide gegen Säuren wurde schon von den Entdeckern der Pyridinnucleotide²⁾ beobachtet und kurze Zeit darauf von HAAS³⁾ mittels UV.-Spektroskopie als irreversible Umwandlung erkannt. Die Struktur der «Säureprodukte» wurde jedoch damals nicht näher untersucht. Erst viel später griffen WALLENFELS *et al.*⁴⁾ sowie ANDERSON & BERKELHAMMER⁵⁾ das Problem wieder auf und konnten es dank der Isolierung einiger Umwandlungsprodukte, die bei der Behandlung von 1,4- bzw. 1,6-Dihydro-pyridinen mit Säure entstehen, der Lösung näher bringen.

Wir berichten im folgenden über die basenkatalysierte Anlagerung von Phenylacetonitril an 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (II), welche – wie wir zeigen werden – in direktem Zusammenhang mit der eingangs erwähnten Umwandlung der Dihydro-pyridine mit Säuren steht.

In unserer ersten Mitteilung über Hydropyridine⁶⁾ kamen wir durch Interpretation der UV.-Spektren von 1-Methyl-3-cyan-1,4-dihydro-pyridin (I) bzw. 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (II) in äthanolischer Salzsäure zum Schluss, die Protonierung der beiden Isomeren erfolge ausschliesslich am C-Atom 5. Dabei entstehen



¹⁾ 28. Mitt., s. K. SCHENKER & J. DRUEY, *Helv.* **42**, 1971 (1959).

²⁾ O. WARBURG, W. CHRISTIAN & A. GRIESE, *Biochem. Z.* **282**, 157 (1935).

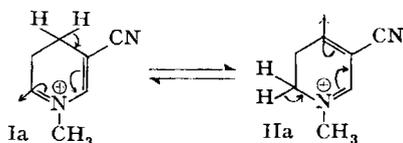
³⁾ E. HAAS, *Biochem. Z.* **288**, 123 (1936).

⁴⁾ K. WALLENFELS & H. SCHÜLY, *Biochem. Z.* **329**, 75 (1957); K. WALLENFELS, D. HOFMANN & H. SCHÜLY, *Liebigs Ann. Chem.* **621**, 188 (1959).

⁵⁾ A. G. ANDERSON & G. BERKELHAMMER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 992 (1958).

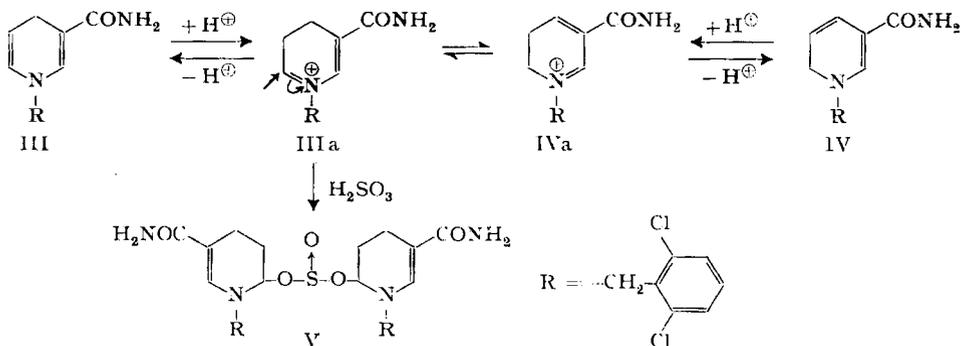
⁶⁾ K. SCHENKER & J. DRUEY, *Helv.* **42**, 1960 (1959).

die Iminium-Verbindungen Ia bzw. IIa, welche sich mit Nucleophilen X^{\ominus} zu den entsprechenden isomeren 1,4,5,6-Tetrahydro-pyridinen Ib bzw. IIb umsetzen. Allerdings darf die Möglichkeit einer tautomeren Umwandlung der protonierten Formen Ia bzw. IIa in stark saurem Milieu nicht ausser acht gelassen werden.



Werden Dihydro-pyridine daher mit starken Säuren behandelt, so lässt die Konstitution des «Säureprodukts» keine zwingenden Schlüsse mehr auf die Struktur des Ausgangsmaterials zu.

Die Reaktion schwacher Säuren mit Dihydro-pyridinen wurde von WALLENFELS, SCHÜLY & HOFMANN⁴⁾ näher untersucht. Durch Umsetzung von 1-(2',6'-Dichlorbenzyl)-1,4- bzw. -1,6-dihydro-nicotinsäureamid mit schwefliger Säure, Thiophenol oder 2,4-Dinitrophenylsulfensäurechlorid erhielten diese Autoren kristalline Anlagerungsprodukte mit einem 1,4,5,6-Tetrahydro-pyridin-Gerüst, deren Konstitution im übrigen aber nicht bewiesen werden konnte. Während indessen die Anlagerung von Thiophenol und 2,4-Dinitrophenylsulfensäurechlorid jeweils zu isomeren Verbindungen führte, lieferte die Behandlung mit schwefliger Säure überraschenderweise ein und dasselbe Additionsprodukt. WALLENFELS *et al.* versuchten, den unerwarteten Reaktionsverlauf durch die Annahme zu erklären, die schweflige Säure reagiere mit Dihydro-pyridinen nicht «normal», d. h. die Protonierung erfolge bei 1,4-Dihydro-pyridinen am C-Atom 6 und bei 1,6-Dihydro-pyridinen am C-Atom 4 unter Bildung des gleichen Carbonium-Ions, das sich durch Anlagerung des Hydrogensulfid-Anions zum isolierten Produkt umsetze. Dieser Deutung des Reaktionsverlaufes ist unseres Erachtens mit Skepsis zu begegnen, weil sie eine nicht unbedingt



akzeptable Umpolarisierung der 5,6- bzw. 4,5-Doppelbindungen der Dihydro-pyridine voraussetzt.

Wir halten es für wahrscheinlicher, dass neben der eigentlichen Anlagerung des Hydrogensulfid-Ions an die protonierten Formen IIIa bzw. IVa die Ausbildung eines Tautomerie-Gleichgewichtes $IIIa \rightleftharpoons IVa$ einhergeht. Da nach den Angaben von

WALLENFELS *et al.* das 1,4-Dihydro-pyridin III das «Säureprodukt» viel rascher und ausgiebiger liefert als IV, kann angenommen werden, die Einstellung des Gleichgewichts $\text{IIIa} \rightleftharpoons \text{IVa}$ erfolge viel langsamer als die Anlagerung von Hydrogensulfit-Ion an IIIa. Das «Säureprodukt» hätte demnach die Struktur V. Umgekehrt scheint die Addition von Hydrogensulfit-Ion an IVa sehr langsam vor sich zu gehen. Die Gleichgewichtsreaktion $\text{IIIa} \rightleftharpoons \text{IVa}$ ist nunmehr geschwindigkeitsbestimmend und liefert dauernd IIIa nach, welches durch die rasche Umsetzung zum kristallinen Additionsprodukt V fortlaufend entfernt wird. Demzufolge wird schliesslich bei der Behandlung von IV mit schwefliger Säure nur das «Säureprodukt» V erhalten. Möglicherweise wird die Einstellung des tautomeren Gleichgewichts $\text{IIIa} \rightleftharpoons \text{IVa}$ durch Beteiligung des Hydrogensulfit-Ions in einer synchronen Ladungsverschiebung beschleunigt⁷⁾.

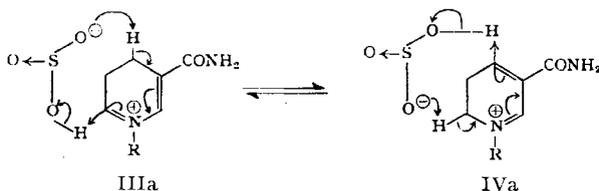
Die Einwirkung von verdünnter Salzsäure auf 1-Benzyl-3-acetyl-1,4-dihydro-pyridin untersuchten ANDERSON & BERKELHAMMER⁵⁾. Neben einem Dimerisationsprodukt entsteht dabei in guter Ausbeute 1-Benzyl-3-acetyl-6-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin, dessen Struktur durch Synthese bewiesen wurde. Die Protonierung des 1,4-Dihydro-pyridins erfolgt also erwartungsgemäss am C-Atom 5, worauf sich durch Hydroxylierung in Stellung 6 das isolierte Carbinolamin bildet. Dessen Stabilität lässt sich durch die mesomeriebedingte geringe Basizität des Enamin-Stickstoffs erklären.

Die Arbeiten von ANDERSON & BERKELHAMMER⁵⁾ haben somit gezeigt, dass bei Verbindungen vom Typus des 1,4-Dihydro-nicotinsäureamids der nucleophile Substituent in Stellung 6 eintritt. Es blieb abzuklären, wie die Verhältnisse bei den 1,6-Dihydro-pyridinen lagen.

Als Ausgangsmaterial diente uns das 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (II), das durch Reduktion von 1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodid mit Natriumborhydrid leicht zugänglich ist⁶⁾. Die Wahl des nucleophilen Reaktionspartners war für die Konstitutionsermittlung der zu erwartenden Additionsverbindungen von ausschlaggebender Bedeutung. Wir verzichteten bewusst auf die Anlagerung von gewöhnlichen Säuren, da die Strukturaufklärung ihrer Produkte möglicherweise Schwierigkeiten bereitet hätte. Ausserdem musste in saurer Lösung mit unerwünschten tautomeren Umwandlungen des Ausgangsmaterials gerechnet werden. Deshalb entschieden wir uns für die basenkatalysierte Anlagerung von Phenylacetonitril an II⁶⁾.

Erhitzt man 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (II) in Gegenwart einer katalytischen Menge von «Triton B»⁸⁾ mit einem Überschuss von Phenylacetonitril

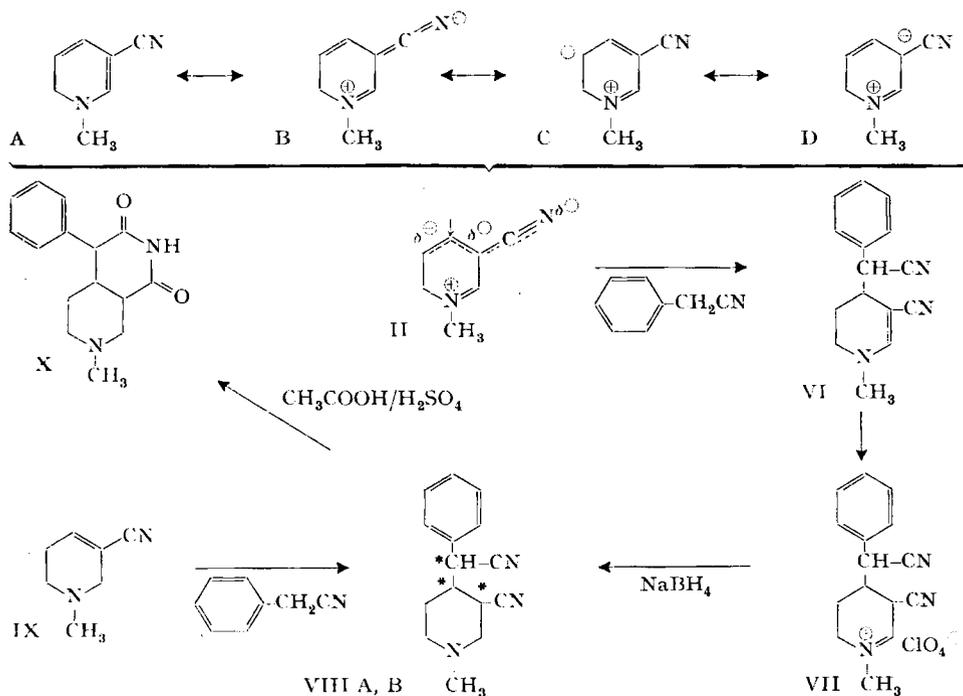
⁷⁾ Bei diesem Vorgang wirkt das Hydrogensulfit-Ion gleichzeitig als Proton-Akzeptor und -Donator:



⁸⁾ Voraussetzung für das Gelingen dieser Reaktion war die Stabilität von II gegen die als Katalysator verwendete Base: Erhitzt man II mit 10% seines Gewichts an «Triton B» (40-proz. Lösung von Benzyl-trimethylammoniumhydroxyd in tert.-Butanol) 12 Std. auf 100°, so lassen sich 85% des eingesetzten Dihydro-pyridins durch Destillation regenerieren.

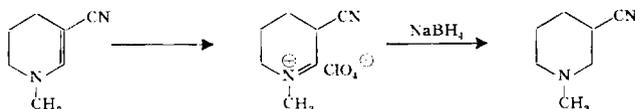
12 Std. auf 100°, so bildet sich die Dicyan-Verbindung VI, die sich durch Destillation von höhersiedenden Produkten trennen lässt. Das IR-Spektrum von VI weist intensive Banden bei 4,56 μ und 6,15 μ auf, welche auch bei 1-Methyl-3-cyan-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin⁶⁾ auftreten und damit die Enamin-Struktur des Anlagerungsprodukts beweisen⁹⁾. Die Doppelbindung von VI lässt sich unter Bedingungen, welche die Cyangruppen intakt lassen, nicht katalytisch hydrieren. Führt man die Verbindung jedoch in ihr Perchlorat VII über und reduziert dieses mit Natriumborhydrid¹⁰⁾, so erhält man ein Stereoisomergemisch von α -[1-Methyl-3-cyan-piperidyl-(4)]-phenylacetonitrilen (VIII), aus dem durch chromatographische Trennung die beiden Racemate A und B in Form ihrer kristallinen Hydrochloride isoliert werden können.

Die gesättigten Dicyan-Verbindungen VIIIA und B lassen sich andererseits auf übersichtlichem Wege synthetisieren: Die basenkatalysierte MICHAEL-Anlagerung von Phenylacetonitril an 1-Methyl-3-cyan-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (IX)⁶⁾ liefert nämlich gleichfalls ein Gemisch von stereoisomeren α -[1-Methyl-3-cyan-piperidyl-(4)]-phenylacetonitrilen. Durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride lassen



⁹⁾ Eine analoge Struktur liegt allen bis anhin isolierten «Säureprodukten» zugrunde.

¹⁰⁾ Die Entfernung der Doppelbindung in VI wurde zunächst an Hand des strukturanalogen 1-Methyl-3-cyan-1,4,5,6-tetrahydro-pyridins erprobt:



sich daraus zwei Verbindungen gewinnen, die auf Grund der Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektren mit den Hydrochloriden von VIIIA bzw. VIIIB identisch sind.

Schliesslich lassen sich sowohl das Stereoisomere VIIIA wie auch das durch MICHAEL-Addition von Phenylacetonitril an IX hergestellte Gemisch von VIIIA und VIIIB durch Cyclisation in Eisessig-Schwefelsäure¹¹⁾ in das Glutarimid X überführen, dessen Konstitution aus dem für Glutarimide charakteristischen IR.-Spektrum¹²⁾ und seiner Löslichkeit in verd. Natronlauge hervorgeht.

Zum Mechanismus der Anlagerung selbst ist noch folgendes beizufügen: In saurer Lösung ist der Eintritt des Nucleophils, wenn von tautomeren Umwandlungen abgesehen wird, durch die vorausgehende Protonierung am C-Atom 5 (vgl. die Übergänge I → Ia bzw. II → IIa) vorgezeichnet. Im Gegensatz dazu ist bei der basenkatalysierten Anlagerung von Phenylacetonitril die Protonierung des Dihydropyridins unwahrscheinlich. Das durch die Katalysator-Base erzeugte Carbanion greift vielmehr direkt das elektrophilste C-Atom von II an. Bei der Sichtung der wichtigsten mesomeren Grenzformen von II (A, B, C und D) erweisen sich die C-Atome 3 und 5 sowie der Nitril-Stickstoff als nucleophil, dagegen das C-Atom 4 und der Nitril-Kohlenstoff als elektrophil. Da der letztere erwiesenermassen an der Reaktion nicht teilnimmt, verbleibt für das Nucleophil nur die Anlagerung an das elektrophile C-Atom 4. Aus diesen Überlegungen heraus und auf Grund der experimentellen Ergebnisse kann geschlossen werden, dass die Anlagerung von Nucleophilen an Dihydropyridine vom Typus II im allgemeinen in 4-Stellung erfolgt, gleichgültig, ob die Reaktion in saurem oder basischem Milieu durchgeführt wird.

Experimenteller Teil¹³⁾

Umsetzung von Phenylacetonitril mit II. 17,5 g (0,145 Mol) 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydropyridin (II) werden mit 25 g (0,212 Mol) Phenylacetonitril und 3 ml «Triton B» (40-proz. Lösung von Trimethyl-benzyl-ammoniumhydroxyd in tert.-Butanol) 12 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen und anschliessend weitere 12 Std. unter Stickstoff auf 100° erhitzt. Das dunkelgefärbte Reaktionsgemisch wird in Chloroform aufgenommen und die Katalysatorbase mit Wasser extrahiert. Die Chloroformlösung wird nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft und der Rückstand in einem CLAISEN-Kolben destilliert. Nach einem Vorlauf von Phenylacetonitril und wenig II destillieren bei 165–180°/0,1 Torr 11,6 g hochviskoses gelbes Öl. IR.-Spektrum in CH₂Cl₂: Schulter bei 4,47 μ (gesättigtes Nitril); starke Bande bei 4,57 μ (β-Amino-α,β-ungesättigtes Nitril) und bei 6,13 μ (C=C- bzw. C=N-Streckschwingung). Es handelt sich um das α-[1-Methyl-3-cyan-1,4,5,6-tetrahydro-pyridyl-(4)]-phenylacetonitril (VI).

Perchlorat VII. Die 11,6 g (0,049 Mol) Destillat werden in 50 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung mit 8,3 g 60-proz. wässriger Perchlorsäure (0,05 Mol) versetzt. Man dampft im Wasserstrahlvakuum ein, löst den Rückstand in wasserfreiem Dioxan und dampft nochmals ein. Diese Operation wird dreimal wiederholt. Das Perchlorat ist ein gelber viskoser Schaum und wird direkt für die nachfolgende Reduktion mit Natriumborhydrid verwendet.

Reduktion des Perchlorats VII mit Natriumborhydrid. Die Lösung von 17,1 g amorphem Perchlorat VII in 50 ml abs. Methanol tropft man vorsichtig unter Rühren in eine Lösung von 20 g Natriumborhydrid in 150 ml Methanol. Die Reaktion ist äusserst heftig und muss von Zeit zu Zeit durch Zugabe von wenig Wasser gedämpft werden. Am Schluss werden nochmals 5 g Natriumborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch bis zum Abklingen der Umsetzung weitergerührt. Dann gibt man 400 ml Wasser zu und extrahiert mehrere Male mit Chloroform: 12,0 g gelbes Öl.

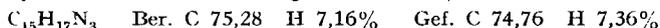
¹¹⁾ E. TAGMANN, E. SURY & K. HOFFMANN, *Helv.* **35**, 1235 (1952).

¹²⁾ J. KEBRLE & K. HOFFMANN, *Helv.* **39**, 767 (1956).

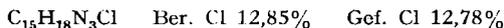
¹³⁾ Sämtliche Sdp. und Smp. sind unkorrigiert. Die IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Mod. 21, aufgenommen.

Das IR.-Spektrum deutet darauf hin, dass im Reduktionsprodukt noch ca. 50% VI vorhanden sind. Man führt daher am besten das Gemisch nochmals in das Perchlorat über und wiederholt die Reduktion. Man erhält so wiederum 12 g nahezu farbloses Öl, das nur noch mit 20–25% VI verunreinigt ist. Zur Abtrennung von VI versetzt man das Reduktionsprodukt mit 150 ml 2-n. Salzsäure und erhitzt unter Umschütteln 15 Min. auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen werden die Neutralprodukte durch Extraktion mit Methylenchlorid entfernt (2,3 g). Die wässrige Phase behandelt man mit Aktivkohle und macht sie nach dem Filtrieren mit konz. Ammoniak alkalisch. Die Extraktion mit Chloroform liefert 8,2 g farbloses Öl, welches an 240 g Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert wird. Man erhält zwei deutlich verschiedene Fraktionen:

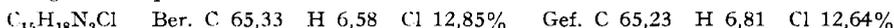
a) Elution mit Benzol-Petroläther (1:1) liefert 2,55 g α -[1-Methyl-3-cyan-piperidyl-(4)]-phenylacetonitril (VIII A) als farbloses Öl. IR.-Spektrum: Schwache Bande bei 4,48 μ (gesättigtes Nitril). Zur Analyse wird eine Probe im Kugelrohr bei 170°/0,03 Torr destilliert.



Die Verbindung bildet ein kristallines Hydrochlorid, welches nach Umlösen aus Äthanol-Äther bei 250–251° schmilzt.

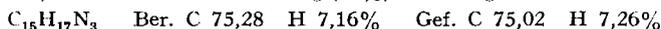


b) Die stereoisomere Base VIII B erhält man bei der Elution mit Benzol-Äther (1:1): 1,05 g farbloses Öl, welches direkt in das Hydrochlorid umgewandelt wird: Farblose Kristalle aus Methanol-Essigester, Smp. 251–253°.



Auf Grund der IR.-Spektren und des Misch-Smp. sind die Hydrochloride von VIII A und VIII B eindeutig verschieden.

MICHAEL-Anlagerung von Phenylacetonitril an IX. 14,6 g (0,12 Mol) 1-Methyl-3-cyan-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (IX) und 16,8 g (0,144 Mol) Phenylacetonitril werden nach Zugabe von 2 ml «Triton B» (Erwärmung!) 4 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man das Reaktionsgemisch in 200 ml Chloroform und schüttelt zweimal mit wenig Wasser aus. Die Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand in einem kurzhalsigen CLAISEN-Kolben destilliert. Das Gemisch der stereoisomeren α -[1-Methyl-3-cyan-piperidyl-(4)]-phenylacetonitrile (VIII A und B) zeigt einen Sdp. von 145–149°/0,01 Torr. Ausbeute: 21,4 g (75%) zähflüssiges Öl.



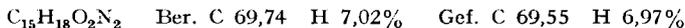
Die Auftrennung in die Isomeren A und B kann entweder durch Chromatographie des Basengemisches oder durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride erreicht werden.

Man neutralisiert 10 g des Destillats mit äthanolischer Salzsäure und fügt Essigester zu, bis sich die Lösung zu trüben beginnt. In 4 Tagen kristallisieren 7,8 g eines Hydrochlorid-Gemisches vom Smp. 165–175° (Zers.) aus. Man erhält daraus durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Äthanol und Äthanol-Essigester zwei isomere Hydrochloride:

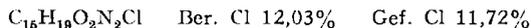
a) Ein in Äthanol schwerlösliches Hydrochlorid vom Smp. 251–252°, das auf Grund seines Misch-Smp. und IR.-Spektrums mit dem Hydrochlorid von VIII B identisch ist.

b) Ein in Äthanol gut lösliches Hydrochlorid vom Smp. 250–251°, dessen Identität mit dem Hydrochlorid von VIII A aus dem Misch-Smp. und IR.-Spektrum hervorgeht.

Cyclisation von VIII A zu 1,3-Dioxo-4-phenyl-7-methyl-7-aza-decahydro-isochinolin (X). 1,95 g (0,0071 Mol) Hydrochlorid von VIII A werden in 3,5 ml Eisessig und 5 g 94-proz. Schwefelsäure 3 Std. auf 100–110° erhitzt. Man kühlt ab, giesst auf 10 g Eis und fügt vorsichtig unter Eiskühlung konz. wässriges Ammoniak hinzu, bis die Lösung schwach alkalisch reagiert. Extraktion mit Chloroform ergibt 1,90 g ockerfarbenen Schaum, aus welchem durch mehrfache Kristallisation aus Essigester-Äther und anschließende Sublimation bei 180°/0,01 Torr 0,52 g Glutarimid X vom Smp. 185–186° erhalten werden. Das IR.-Spektrum zeigt die für Glutarimide typischen Banden bei 2,96 μ (NH-Streckschwingung) und bei 5,77 μ (Schulter); 5,84 μ (C=O-Imid-Streckschwingung). Die Verbindung ist in Wasser schwer, dagegen in 2-n. Natronlauge schon in der Kälte spielend löslich.



Das Hydrochlorid von X kristallisiert aus Äthanol-Essigester in farblosen Blättchen vom Smp. 298° (Zers.).



Führt man die Cyclisation unter den oben beschriebenen Bedingungen mit dem Gemisch der Basen VIII A und B durch, das man bei der MICHAEL-Addition von Phenylacetonitril an IX erhält, so erhält man in etwas geringerer Ausbeute dasselbe Glutarimid X.

Die Elementaranalysen und Spektralaufnahmen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. H. GYSEL, W. PADOWETZ, E. GANZ und R. ZÜRCHER ausgeführt.

SUMMARY

Base-catalysed addition of phenylacetonitrile to 1-methyl-3-cyano-1,6-dihydropyridine (II) is shown to give α -[1-methyl-3-cyano-1.4.5.6-tetrahydro-pyridyl-(4)]-phenylacetonitrile (VI). The structure of VI has been proved by its reduction to the saturated dicyano compound VIII, which has also been synthesized by the MICHAEL-type addition of phenylacetonitrile to 1-methyl-3-cyano-1.2.5.6-tetrahydro-pyridine (IX).

The general behaviour of dihydro-pyridines towards nucleophilic reagents is discussed.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

276. Synthetisches Nerolidol und verwandte C₁₅-Alkohole

von A. Ofner, W. Kimel, A. Holmgren und F. Forrester

(10. X. 59)

Nerolidol ist ein wichtiges Zwischenprodukt für die Synthese einer Reihe von Naturprodukten, wie Vitamin E, der K-Vitamine und Squalen¹). Es ist ferner eine geschätzte Komponente vieler feiner Parfums²). Es war deshalb von Interesse, synthetisches Nerolidol gründlich zu charakterisieren, unter Zuhilfenahme moderner Methoden, wie Gas-Chromatographie und Infrarot-Analyse. In diesem Zusammenhang haben wir eine Anzahl verwandter C₁₅-Alkohole (Formelschema 1) dargestellt, welche möglicherweise als Verunreinigungen im Nerolidol vorkommen. Die Beschreibung der Synthese und die Charakterisierung der genannten Verbindungen bildet den Inhalt dieser Arbeit.

Die Verbindungen I, II, VII und VIII wurden aus Geranylaceton³) auf den im Formelschema 2 angegebenen Wegen dargestellt. Das durch Äthinylierung von Geranylaceton erhaltene Carbinol X ergab bei der partiellen Hydrierung mittels LINDLAR-Katalysator⁴) Nerolidol (I) als *cis/trans*-Mischung. Reine Muster von *cis*-

¹) a) O. ISLER, R. RÜEGG, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, H. WAGNER & K. BERNHARD, *Helv.* **39**, 897 (1956); b) O. ISLER, R. RÜEGG, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, A. WINTERSTEIN & O. WISS, *ibid.* **41**, 786 (1958).

²) E. GUENTHER, *The Essential Oils*, Vol. II, S. 261, D. Van Nostrand Co. Inc., New York 1949.

³) W. KIMEL, J. D. SURMATHIS, J. WEBER, G. O. CHASE, N. W. SAX & A. OFNER, *J. org. Chemistry* **22**, 1611 (1957).

⁴) H. LINDLAR, *Helv.* **35**, 446 (1952).