

hydrid und 25 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren eine Lösung von 9,4 g (25,4 mMol) **22** in 100 ml Tetrahydrofuran. Man kocht 3 Std. unter Rückfluss, kühlt auf 20° ab und versetzt tropfenweise mit 3N Natronlauge bis zum Aufhören der Gasentwicklung. Dann nutschts man ab und kocht das Nutschgut 3mal mit je 50 ml Essigester aus. Alle org. Phasen werden zusammen über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Den Rückstand (6,5 g) chromatographiert man mit Äther-Methanol (98:2) an 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität I). Man fängt Fraktionen à 25 ml auf. Die Fraktionen 1–5 enthalten 4,8 g (52%) der *Verbindung 23*. Mit gesättigter ätherischer Salzsäure stellt man daraus das *Hydrochlorid von 24* her, das aus Äthanol-Äther umkristallisiert wird: 3,2 g (33,5%), Smp. 208–209°.

$C_{22}H_{33}NO_2, HCl$ (379,97) Ber. C 69,54 H 9,02 N 3,69% Gef. C 69,05 H 8,97 N 3,68%

Aus einer wässrigen Lösung des Hydrochlorids von **24** wurde die Base mit K_2CO_3 in Freiheit gesetzt. Durch Extraktion mit Essigsäure-äthylester, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen des organischen Lösungsmittels i.V. erhält man die *Base 24*, mit Hilfe derer die NMR.-Daten gemessen wurden, die im theoretischen Teil beschrieben sind.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *K. Bernauer*, *Helv. 51*, 1119 (1968).
 [2] *A. R. Battersby, R. B. Bradbury, R. B. Herbert, M. H. G. Munro & R. Ramage*, *Chem. Commun.* 1967, 450.
 [3] *T. Kametani, F. Satoh, H. Yagi & K. Fukumoto*, *J. org. Chemistry* 33, 690 (1968).
 [4] *A. Brossi, A. I. Rachlin & S. Teitel*, Vortrag am «Symposium on Alkaloid Chemistry», Manchester 11.4.1969.
 [5] *K. L. Stuart & M. P. Cava*, *Chem. Reviews* 68, 321 (1968).
 [6] *K. Bernauer & W. Hofheinz*, *Fortschr. Chem. org. Naturst. (Zechmeister)* 26, 245 (1968).
 [7] *W. I. Taylor & M. M. Robinson*, *US Pat.* 3210357 [*Chem. Abstr.* 65, 2235 (1966)].
 [8] *H. Fritz & O. Fischer*, *Tetrahedron* 20, 1737 (1964).
 [9] *L. J. Haynes, K. L. Stuart, D. H. R. Barton & G. W. Kirby*, *J. chem. Soc. C* 1966, 1676.

111. Synthese von zwei Metaboliten des 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidins (Trimethoprim)

von **G. Rey-Bellet** und **R. Reiner**

Chemische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel

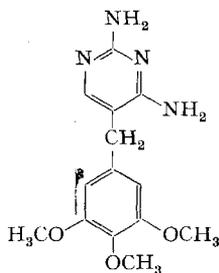
Herrn Dr. *O. Isler* zum 60. Geburtstag gewidmet

(13. V. 70)

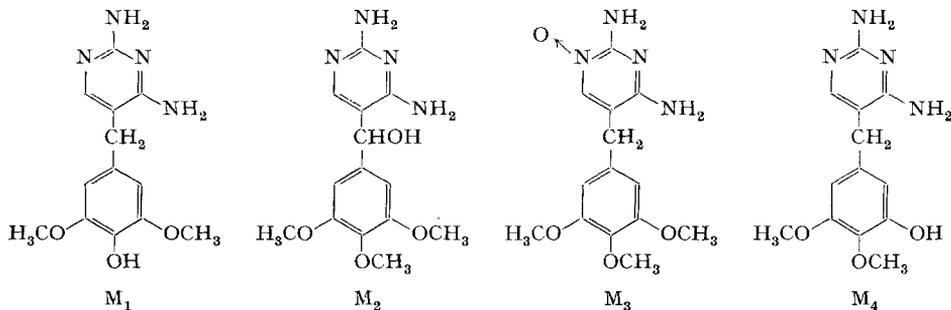
Summary. The synthesis of two metabolites M_3 and M_4 of 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidine (trimethoprim, **1**) is reported. M_3 (trimethoprim 1-oxide) as well as the isomeric 3-oxide were prepared by oxidation of **1** with *m*-chloroperbenzoic acid. The structure of M_3 was finally established by x -ray analysis [4]. The metabolite M_4 [2,4-diamino-5-(3-hydroxy-4,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidine] was prepared by condensation of 3-benzyloxy-4,5-dimethoxybenzaldehyde (**2**) with 3-methoxypropionitrile (**3**) and guanidine followed by hydrogenolysis of the intermediate 3-benzyloxy compound **4**.

Einführung. – Nach Gaben von Trimethoprim (**1**)¹⁾ sind aus dem Urin von Menschen und Tier vier Metabolite M_1 , M_2 , M_3 und M_4 dünnstschichtchromatographisch isoliert und charakterisiert worden [1].

¹⁾ Einer der Wirkstoffe des Chemotherapeutikums BACTRIM®.



Trimethoprim (1)

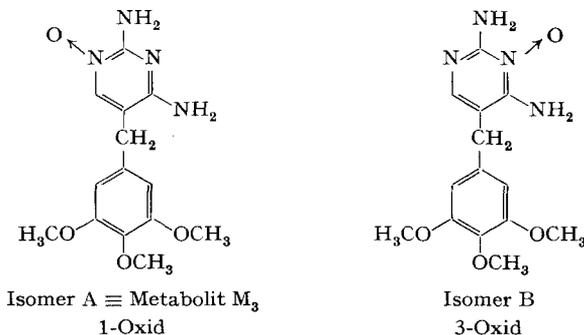


M_1 ist bereits von anderer Seite synthetisch gewonnen worden [2], während die Synthese von M_2 erst kürzlich *Hoffer* [3] gelungen ist. In der vorliegenden Mitteilung wird über die Synthese von M_3 und M_4 berichtet.

Die Struktur von M_3 , in dem die Lage der N–O-Gruppierung aus den spektroskopischen Daten nicht mit absoluter Sicherheit ermittelt werden konnte, wurde endgültig durch *Röntgen*-Analyse bewiesen [4].

A. Zur Synthese von M_3 . – Für die Darstellung von M_3 drängte sich vor allem die direkte Oxidation von Trimethoprim (1) mit Persäure auf, wobei *a priori* mit der Entstehung der beiden isomeren 1- und 3-Oxide zu rechnen war. Von den bekannten Persäuren führte allein die *m*-Chlorperbenzoesäure zum Ziel. Die Oxydation in Methylenchlorid lieferte tatsächlich zwei isomere N-Oxide A und B im Mengenverhältnis ca. 1:1, neben unverändertem Ausgangsmaterial und geringen Mengen anderer, nicht weiter untersuchter Reaktionsprodukte. Durch Säulenchromatographie liessen sich A (Smp. 260–267°, Zers.) und B (Smp. 225–227°) auftrennen und in je ca. 20-proz. Ausbeute isolieren. Sie besitzen die Summenformel $C_{14}H_{18}N_4O_4$. Das Isomer A ist in allen spektroskopischen und analytischen Daten mit dem authentischen Metaboliten M_3 identisch. Die IR.- und UV.-Spektren von A und B ermöglichten keine Strukturzuordnung, hingegen sprachen die NMR.- und Massenspektren mit grosser Wahrscheinlichkeit für die unten angegebene Zuordnung. Im NMR.-Spektrum $[(CD_3)_2SO]$ von Trimethoprim (1) treten die Signale der NH_2 -Protonen bei 5,66 und 6,05 ppm auf. Die entsprechenden Signale des Isomers A sind nach tieferen Feldstärken (6,48 und 6,93 ppm) und diejenigen des Isomers B noch weiter (7,00 und 7,27 ppm) verschoben. Diese Daten weisen darauf hin, dass im Isomeren B *beide* NH_2 -Gruppen der N–O-Gruppierung benachbart sind.

In den Massenspektren fällt der grosse Unterschied zwischen den relativen Intensitäten [bezogen auf die entsprechenden M^+ -Pike bei m/e 306 (100%)] des ($M^+ - 17$)-Piks bei m/e 289 von A (38%) und B (770%) auf. Da es bekannt ist [5], dass das Molekularion von N-Oxiden OH abspaltet [($M^+ - 17$)-Pik], wenn Wasserstoffatome in sterisch günstiger Anordnung zur N-O-Gruppierung anwesend sind, muss im Isomer B die N-O-Gruppierung von *mehr* Wasserstoffatomen, d.h. Aminogruppen, umgeben sein als im Isomer A. Folglich sollte das Isomer B die 3-Oxid- und das Isomer A die 1-Oxid-Struktur besitzen. Diese Zuordnung wurde durch die Röntgen-Strukturermittlung von A bestätigt [4].

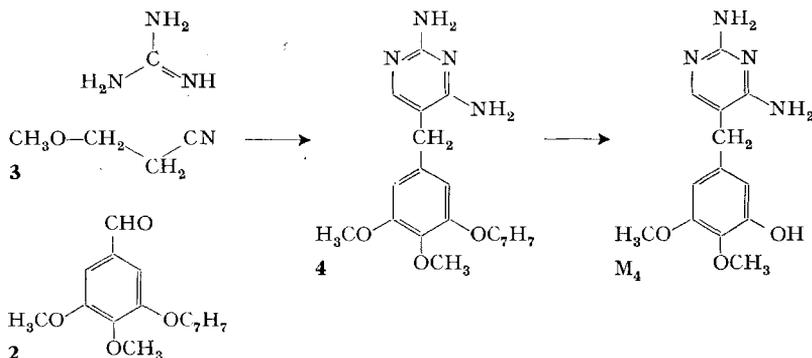


Die isomeren 1- und 3-Oxide unterscheiden sich voneinander auch in bezug auf die Löslichkeitseigenschaften ihrer Hydrochloride und Kupferkomplexe. Die Schwerlöslichkeit des 3-Oxid-dihydrochlorids in Methanol-Essigester oder des 3-Oxid-Kupferkomplexes in Methanol erlaubt eine einfache und praktisch quantitative Abtrennung des 3-Oxids aus Oxidationsansätzen von Trimethoprim. Der violette, schwerlösliche 3-Oxid-Kupferkomplex und der graugrüne, weniger schwerlösliche 1-Oxid-Kupferkomplex, mit der stöchiometrischen Zusammensetzung Oxid/Kupfer 2:1, lassen sich durch Behandlung mit Schwefelwasserstoff in verd. Salzsäure zerlegen. Trimethoprim selbst gibt mit Kupfer (II)-acetat eine leichtlösliche, hellgrüne 1:1-Additionsverbindung.

Das 1-Oxid unterscheidet sich von seinem Isomeren auch im Verhalten gegenüber bestimmten Reduktionsmitteln. Bei der Rückreduktion mit Natriumdithionit [6] in siedendem Wasser wird nach 12 Stunden das 1-Oxid quantitativ und das 3-Oxid zu ca. 90% in **1** zurückverwandelt. Bei der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel in Methanol-Wasser bei Raumtemperatur und unter Normaldruck wird das 1-Oxid in 15 Stunden quantitativ und das 3-Oxid nur zu ca. 50% reduziert. Nach *Ochiai* [7] soll die Rückhydrierung von aromatischen N-Oxiden mit Palladium-Kohle Schwierigkeiten bereiten; tatsächlich blieben beide Oxide nach der versuchten Hydrierung in Gegenwart von Palladium-Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck unverändert.

B. Zur Synthese von M_4 . – Die Kondensation von 3-Benzoyloxy-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**2**) [8] mit 3-Methoxypropionitril (**3**) und Guanidin führte zum 2,4-Diamino-5-(3-benzoyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin (**4**) vom Smp. 187–189° in ca. 20-proz. Ausbeute. Die Hydrogenolyse der Benzoyloxygruppe von **4** mit Palladium-Kohle in Methanol-Eisessig lieferte das 2,4-Diamino-5-(3-hydroxy-4,5-dimethoxy-

benzyl)-pyrimidin vom Smp. 225–226° in ca. 30-proz. Ausbeute, das im Massenspektrum und dünn-schichtchromatographischen Verhalten mit dem authentischen Metaboliten M_4 identisch ist.



Experimenteller Teil²⁾

Allgemeines. – Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Spektren wurden in unserer physikalischen Abteilung (Leitung *M. Kofler*) aufgenommen. Die NMR.-Spektren verdanken wir *G. Englert* und *W. Arnold* (*Varian*-HA-100-Spektrometer, 100 MHz, δ in ppm bezogen auf Tetramethylsilan; *s* = Singlett, *b* = breit; Protonenzahl in Klammern angegeben). Die UV.-Spektren wurden mit einem *Cary*-Spektrophotometer, Modell 14, aufgenommen (λ_{max} in nm angegeben, *e*-Wert in Klammern). Die Massen-(MS.)-Spektren verdanken wir *W. Vetter* und *P. Meyer* (*AEI*-MS-9-Massenspektrometer). Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von *A. Dirscherl* ausgeführt. Für die Dünnschichtchromatogramme (DC.) dienen Kieselgelfertigplatten F 254 (*Merck*) und als Laufmittel das Gemisch Chloroform/*n*-Propanol/konz. Ammoniak 80:20:1. Die Flecke wurden im UV.-Licht sichtbar gemacht.

Beschreibung der Versuche. – 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-1-oxid (Isomer $A \equiv M_3$) und -3-oxid (Isomer B). 29,0 g (0,10 Mol) Trimethoprim (**1**) wurden in 500 ml Methylenechlorid suspendiert und auf einmal mit 24,0 g (0,12 Mol) *m*-Chlorperbenzoesäure (*Fluka*, ca. 85%) versetzt. Unter Selbsterwärmung auf 42–45° entstand eine klare Lösung, die über Nacht bei 20° gerührt wurde. Darauf wurde die Methylenechloridlösung zwecks Entfernung der entstandenen *m*-Chlorbenzoesäure mit 3-proz. wässriger Natriumcarbonatlösung extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der braune Rückstand wurde mit 100 ml Methanol verrührt, wonach vom Ungelösten (nach DC. hauptsächlich **1**, *Rf* = 0,52) abfiltriert wurde. Das Filtrat lieferte nach Eindampfen i.V. einen dunkelbraunen Rückstand (Rückstand I).

Der Natriumcarbonatextrakt und das Waschwasser, die nach DC. auch oxidhaltig waren, wurden vereinigt und mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt, wobei *m*-Chlorbenzoesäure ausfiel. Nach dem Abfiltrieren wurde das salzsaure Filtrat bei 30° i.V. eingedampft, der resultierende Rückstand mit abs. Methanol geschüttelt, von Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat i.V. eingedampft, wobei ein hellbrauner Rückstand erhalten wurde (Rückstand II).

Die Rückstände I und II, die nach DC. aus einem Gemisch von Ausgangsmaterial (**1**), Isomer A, Isomer B und wenig *m*-Chlorbenzoesäure bestanden, wurden vereinigt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel «*Merck*» (0,05–0,2 mm) mit dem Elutionsmittel Chloroform/*n*-Propanol/konz. Ammoniak 80:20:1 aufgetrennt. Die erste Fraktion enthielt hauptsächlich Ausgangsmaterial. Aus der zweiten erhielt man 5,5 g (18,1% d. Th.) Isomer B (3-Oxid), das 2mal aus Wasser umkristallisiert wurde. Smp. 225–227°. *Rf* = 0,24. UV. (Äthanol): λ_{max} 205 (43 300), 227 (43 500), 271 (5250), 295 (5550). NMR. [(CD_3)₂SO]: 3,62 (–OCH₃) (*s*) (3); 3,67 (>CH₂) (*s*) (2); 3,73 (2 × OCH₃) (*s*)

²⁾ Unter Mitarbeit von *U. Weiss* und *R. Hofmann*.

(6); 6,59 (2 arom. H) (s) (2); 7,00 (-NH₂) (b) (2); 7,27 (-NH₂) (b) (2); 7,35 (=CH-N=) (s) (1). MS.: *m/e* 306 (13%, M), 290 (45%), 289 (100%), 275 (10%), 273 (7%), 259 (12%), 257 (7%), 243 (8%).

C₁₄H₁₈N₄O₄ (306,32) Ber. C 54,89 H 5,92 N 18,29% Gef. C 54,82 H 5,85 N 18,44%

Die dritte Fraktion lieferte 7,5 g (24,6%) Isomer A (1-Oxid), das 2mal aus Wasser umkristallisiert wurde. Die Verbindung war in allen Eigenschaften mit authentischem M₃ identisch. Smp. 260 bis 267° (Zers.). Rf = 0,11 UV. (Äthanol): λ_{max} 206 (54000), 230 (Schulter) (18200), 255 (10900), 326 (7600). NMR. [(CD₃)₂SO]: 3,55 (>CH₂) (s) (2); 3,63 (-OCH₃) (s) (3); 3,74 (2 × OCH₃) (s) (6); 6,48 (-NH₂) (b) (2); 6,60 (2 arom. H) (s) (2); 6,93 (-NH₂) (b) (2); 7,61 (=CH-N=) (s) (1). MS.: *m/e*



306 (50%, M), 290 (100%), 289 (19%), 275 (27%), 259 (33%), 243 (17%), 123 (22%).

C₁₄H₁₈N₄O₄ (306,32) Ber. C 54,89 H 5,92 N 18,29% Gef. C 54,97 H 6,06 N 18,36%

Abtrennung des 3-Oxids (Isomer B) als Dihydrochlorid. Eine Suspension von 29,0 g (0,10 Mol) Trimethoprim (1) in 200 ml Dioxan wurde mit 24,0 g (0,12 Mol) *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt, wobei unter Selbsterwärmung auf 47° eine rotbraune Lösung entstand, in welcher mittels Jodkaliumstärkepapier kein Oxydationsmittel mehr nachweisbar war. Nach 1 Std. Rühren bei 20° wurde das Gemisch mit 600 ml Wasser und 100 ml 2N Salzsäure versetzt und zwecks Entfernung der ausgefallenen *m*-Chlorbenzoesäure 3mal mit Äther extrahiert. Die wässrige, salzsaure Phase, in welcher sich keine Peroxide nachweisen liessen, wurde bei 50° i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde 2mal mit Methanol abgedampft, in 400 ml Methanol unter Rückfluss gelöst, mit 5,0 g Kohle versetzt, 5 Min. gekocht und dann filtriert. Nach Verdünnen der gelben, klaren Lösung mit 800 ml Essigester kristallisierten 14,6 g (38,5%) 3-Oxid · 2HCl als farbloses Pulver vom Smp. 207-209° (Zers.). Zur Freisetzung der Base wurde die Lösung des Hydrochlorids in 100 ml Wasser nach Filtration von wenig Ungelöstem mit 2N Ammoniak auf pH 8 gestellt. Dabei kristallisierten 9,5 g (31,1%) 3-Oxid, welches nach DC. noch Spuren von Trimethoprim (1) und 1-Oxid enthielt. Umkristallisation aus Alkohol unter Zusatz von Kohle lieferte 7,0 g (22,8%) reines, farbloses 3-Oxid vom Smp. 225-227°.

C₁₄H₁₈N₄O₄ (306,32) Ber. C 54,89 H 5,92 N 18,29% Gef. C 54,87 H 5,87 N 18,15%

2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-3-oxid-Kupferkomplex. Eine Lösung von 6,13 g (0,02 Mol) 3-Oxid in 400 ml Methanol wurde bei 20° mit einer Lösung von 2,0 g (0,01 Mol) Kupfer(II)-acetat-monohydrat in 40 ml Wasser versetzt. Dabei kristallisierten 6,48 g (96%) des violetten Kupferkomplexes vom Smp. 300-302° (Zers.).

C₂₈H₃₆CuN₈O₈ Ber. C 49,73 H 5,36 Cu 9,39 N 16,57%
(676,18) Gef. „ 49,47 „ 5,09 „ 9,87 „ 16,39%

2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-1-oxid-Kupferkomplex. Beim Versetzen einer Lösung von 6,13 g (0,02 Mol) 1-Oxid in 400 ml Methanol bei 20° mit einer Lösung von 2,0 g (0,01 Mol) Kupfer(II)-acetat-monohydrat in 40 ml Wasser fielen 5,20 g (77%) Kupferkomplex als sehr feines, graugrünes Pulver vom Smp. 305-306° (Zers.) aus.

C₂₈H₃₆CuN₈O₈ Ber. C 49,73 H 5,36 Cu 9,39 N 16,57%
(676,18) Gef. „ 49,99 „ 5,25 „ 9,34 „ 16,41%

1:1-Additionsverbindung von Trimethoprim (1) mit Kupfer(II)-acetat. Eine Lösung von 5,81 g (0,02 Mol) 1 in 400 ml Methanol wurde bei 20° mit einer Lösung von 4,0 g (0,02 Mol) Kupfer(II)-acetat-monohydrat in 80 ml Wasser versetzt. Die grüne Lösung wurde i.V. eingengt und rasch mit Chloroform extrahiert. Aus der Chloroformphase kristallisierten 4,80 g (51%) hellgrüne Additionsverbindung vom Smp. 213-214° (Zers.).

C₁₈H₂₄CuN₄O₇ Ber. C 45,80 H 5,13 Cu 13,46 N 11,87%
(471,95) Gef. „ 45,77 „ 5,14 „ 13,36 „ 11,81%

Rückreduktionen der Oxide. - a) Mit Natriumdithionit: 0,153 g (0,0005 Mol) 1-Oxid wurden mit 0,46 g (0,002 Mol) Na₂S₂O₄ («Merck», 87-proz.) in 12 ml Wasser 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen i.V. wurde der Rückstand mit abs. Alkohol gekocht, die Lösung von anorganischen Salzen abfiltriert und i.V. eingedampft. Der Rückstand bestand nach DC. aus reinem Trimethoprim (1), was einer vollständigen Reduktion des 1-Oxids entspricht.

Unter denselben Bedingungen lieferte das 3-Oxid ca. 90% Trimethoprim neben ca. 10% Ausgangsmaterial.

b) *Katalytisch*: 1,0 g (0,0033 Mol) 1-Oxid wurde 15 Std. in 100 ml Methanol und 20 ml Wasser in Gegenwart von 0,2 g *Raney*-Nickel bei 20° und unter Normaldruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde die Lösung i.V. eingedampft. Nach DC. bestand der Rückstand, wie bei der Reduktion mit Natriumdithionit, aus reinem Trimethoprim.

Das 3-Oxid lieferte unter denselben Bedingungen ca. 50% Trimethoprim neben ca. 50% Ausgangsmaterial.

2,4-Diamino-5-(3-benzyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin (4). Zu einer Lösung von 4,06 g (0,176 Mol) Natrium in 200 ml Methanol wurden 91,2 g (0,34 Mol) 3-Benzyloxy-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**2**) [8] und 29,0 g (0,34 Mol) 3-Methoxypropionitril (**3**) gegeben und das Gemisch unter Rückfluss gekocht. Nach 3 Std. wurde eine Lösung von Guanidin in Methanol (hergestellt durch Versetzen einer Lösung von 24,65 g (1,075 Mol) Natrium in 250 ml Methanol mit 102,6 g (1,075 Mol) Guanidin-hydrochlorid und Abfiltrieren von Natriumchlorid) hinzugefügt. Das Gemisch wurde noch 24 Std. gekocht, währenddem ca. 250 ml Methanol abdestilliert wurden. Danach liess man 2 Std. bei 20° stehen; die dabei ausgefallene Substanz wurde abgenutscht, mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen, in 1N wässriger Essigsäure gelöst, die Lösung über Kohle filtriert und mit verd. Ammoniak versetzt, wobei 33,0 g (26%) des gewünschten Pyrimidins **4** ausfielen. Umkristallisation aus Alkohol lieferte 19,0 g (16%) reine Substanz vom Smp. 187–189°.

$C_{20}H_{22}N_4O_3$ (366,41) Ber. C 65,55 H 6,05 N 15,29% Gef. C 65,28 H 6,13 N 15,21%

2,4-Diamino-5-(3-hydroxy-4,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin (M₄). 19,5 g (0,053 Mol) **4** wurden in einem Gemisch von 500 ml Methanol und 50 ml Eisessig in Gegenwart von 2,5 g 5-proz. Palladium-Kohle bei 20° und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert, i.V. eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, die Lösung mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und die dabei ausgefallene Verbindung abgenutscht. Dreimaliges Umkristallisieren aus Äthanol lieferte 4,6 g (31%) Substanz vom Smp. 225 bis 226°, identisch in DC. und Massenspektrum mit authentischem M₄. MS.: *m/e* 276 (100%, M), 261 (60%), 245 (20%), 243 (14%), 123 (34%).

$C_{13}H_{16}N_4O_3$ (276,29) Ber. C 56,51 H 5,84 N 20,28% Gef. C 56,58 H 5,93 N 20,38%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. E. Schwartz, G. Englert & W. Vetter, *Arzneimittelforschung*, im Druck.
- [2] *Wellcome Foundation Ltd.*, Holländische Patentanmeldung 67/02397.
- [3] Privatmitteilung von Dr. M. Hoffer, Chemical Research Dept., *Hoffmann-La Roche, Inc.* Nutley, N. J.
- [4] W. E. Oberhänsli, *Helv. 53*, (1970) im Druck.
- [5] N. Bild & M. Hesse, *Helv. 50*, 1885 (1967).
- [6] J. P. Freeman *et al.*, *J. org. Chemistry*, **34**, 197 (1969).
- [7] E. Ochiai, «Aromatic Amine Oxides», S. 184, Elsevier, Amsterdam 1967.
- [8] Y. Inubushi *et al.*, *J. pharmaceut. Soc. Japan*, **78**, 486 (1958).