

## 105. Isolierung, Struktur und Synthese des Metaboliten von Azapropazon-dihydrat<sup>1)</sup>

von G. Mixich

Forschungsabteilung der *Siegfried AG*, Zofingen

(21. II. 72)

*Summary.* The renal excretion of AZAPROPAZONE-DIHYDRATE (X)<sup>1)</sup> by humans was investigated. Following oral administration a new substance was detected in the urine besides X by TLC. Both compounds were separated by preparative layer chromatography and shown to be unchanged X and its hydroxylated metabolite VIII. The structure of VIII was established by chemical and spectroscopic methods (IR., NMR.) and confirmed by synthesis (Scheme 1).

Bei der Untersuchung der renalen Ausscheidung und Biotransformation nach peroraler Verabreichung des Antiphlogisticums Azapropazon-dihydrat (X) an Menschen [1] [2] wurden im Urin dünn-schichtchromatographisch zwei Substanzen nachgewiesen (Fig. 1). Der Rf-Wert des grösseren Flecken A stimmte mit dem von X überein und deutete auf Ausscheidung des unveränderten Medikaments hin. Der kleinere Fleck B liess sich auf keines der aus unserer früheren Arbeit [2] bekannten in-vitro-Abbauprodukte von X zurückzuführen. Aus diesem Grunde vermuteten wir darin einen möglichen Metaboliten von X. Zur Klärung dieser Frage wurden die beiden Ausscheidungsprodukte, im folgenden kurz als A und B bezeichnet, isoliert und genauer untersucht. Ihre gemeinsame Extraktion aus dem Urin-Trockenrückstand gelang mit Chloroform/Äthanol; die Trennung des kristallinen Gemisches liess sich auf einfachem

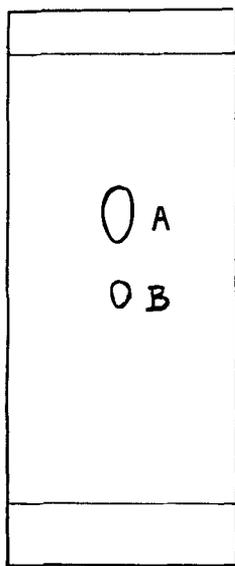


Fig. 1. *Dünn-schichtchromatogramm des Harnextraktes nach Einnahme von X* (s. exper. Teil)

A = X (Rf = 0,62),  
B = VIII (Rf = 0,44)

<sup>1)</sup> Handelsname: PROLIXAN®. Hersteller: *Siegfried AG*, Zofingen.

Wege nicht durchführen, da beide Bestandteile praktisch identische Löslichkeiten aufwiesen und sich chemisch gleich verhielten.

Als eine sehr brauchbare Trennmethode zur Gewinnung der zur weiteren Untersuchung notwendigen Substanzmengen erwies sich die präparative Schichtchromatographie (PSC.). Das bereits in der DC. bewährte Laufmittelgemisch konnte unverändert übernommen werden und führte auch hier zur scharfen Trennung beider Verbindungen in zwei im UV.-Licht sichtbare Streifen, die genau den vorher nachgewiesenen Flecken A und B entsprachen. Aus der oberen, breiteren Zone konnte nach dem Eluieren reines, von B getrenntes A gewonnen werden, das sich eindeutig als X nachweisen liess (Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum).

Auf gleiche Weise wurde aus der unteren, schmälere Zone die Substanz B in reiner Form isoliert. Ihre Summenformel unterschied sich von der des Azapropazons<sup>2)</sup> nur durch das Vorhandensein eines weiteren O-Atoms. Die IR.-Spektrn (Fig. 2) wiesen grosse Ähnlichkeiten auf. Da alle diese Befunde auf ein Oxydationsprodukt von X hindeuteten, musste vor allem die beim Metabolismus von Arzneimitteln häufig auftretende Hydroxylierung oder N-Oxid-Bildung in allen möglichen Stellungen in Betracht gezogen werden. Davon ausgehend wurde sowohl durch chemischen Abbau als auch durch spektroskopische Methoden eine genauere Untersuchung der Substanz in Angriff genommen.

Die aus unseren früheren Untersuchungen [2] bekannte Abbaureaktion von X zu XI (Schema 1) konnte auch hier angewandt und zur Konstitutionsermittlung benützt werden. Das erhaltene Abbauprodukt war mit XI nicht identisch, sondern enthielt ein O-Atom mehr.

Daraus folgte der wichtige Hinweis, dass sich das Sauerstoffatom im Grundgerüst des 1,2,4-Benzotriazins und nicht etwa als Hydroxylgruppe in der Propylseitenkette des abgespaltenen 3,5-Dioxypyrazolidinringes befand, denn in diesem Falle wäre das Abbauprodukt mit XI identisch gewesen. Das Vorliegen einer phenolischen OH-Gruppe konnte aus der guten Löslichkeit des Abbauproduktes in Laugen abgeleitet werden und damit die eventuell in Frage kommenden N-Oxide ausgeschlossen werden. Als Ergebnis des chemischen Abbaues konnte demnach ein Phenolderivat von XI angenommen werden. Das IR.-Spektrum von B (Fig. 2) bestätigte diesen Befund (OH-Bande bei  $3400\text{ cm}^{-1}$ ), und da die für vicinale H-Atome des Benzolkernes charakteristische Bande bei  $815\text{ cm}^{-1}$  (CH-out of plane bending, bei X bzw. XI noch deutlich vorhanden) fehlte, konnte sich die Hydroxylgruppe in B nur in 5- oder 6-Stellung befinden. Das NMR.-Spektrum (Fig. 3) entschied eindeutig zu Gunsten der 6-Stellung, da es sich nur mit der Formel VIII vereinbaren liess. Die anfangs im DC. als Fleck B (Fig. 1) nachgewiesene unbekannt Verbindung konnte demnach endgültig als in 6-Stellung hydroxyliertes X identifiziert und damit als Metabolit bestätigt werden. Von der Gesamtmenge des aus Urin isolierten Ausscheidungsproduktes lagen nur ungefähr ein Viertel als Metabolit VIII vor, während Dreiviertel aus unverändertem X bestanden. Eine genauere quantitative Untersuchung der gesamten Ausscheidung wurde mit radioaktiv markiertem X von *F. W. Koss et al.* durchgeführt und wird demnächst an anderer Stelle veröffentlicht werden.

<sup>2)</sup> Dehydratisierte, kristallwasserfreie Form von X.

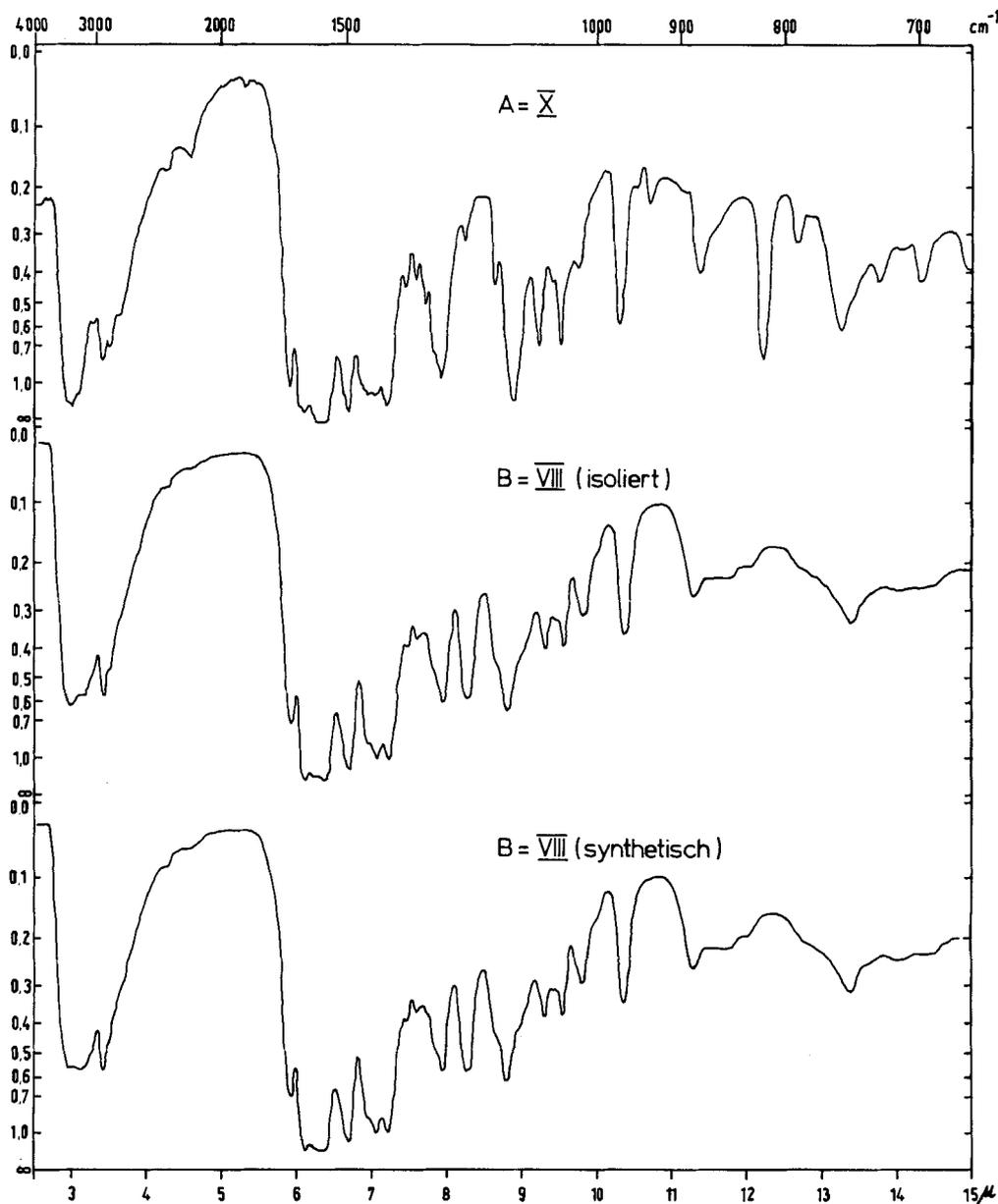
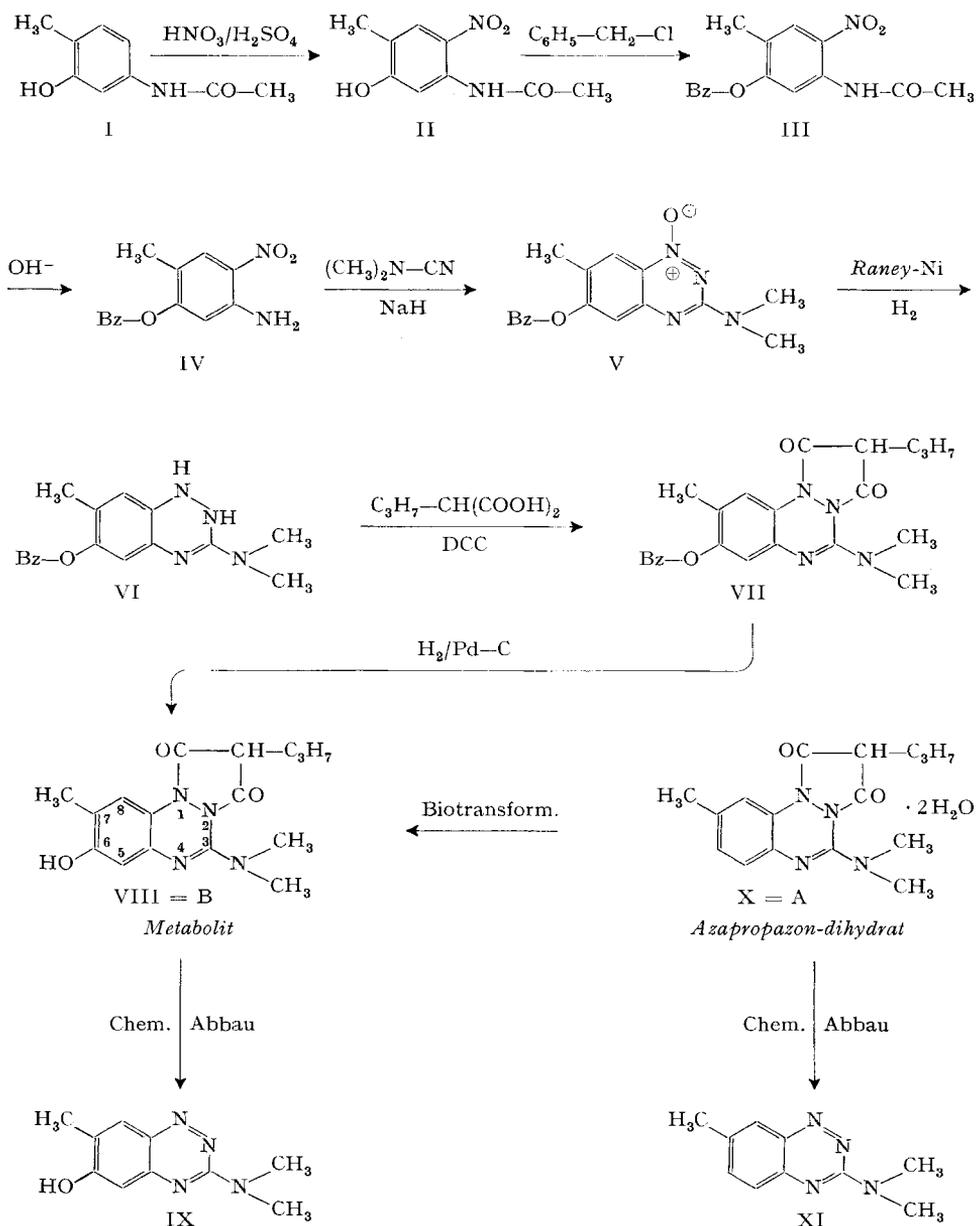


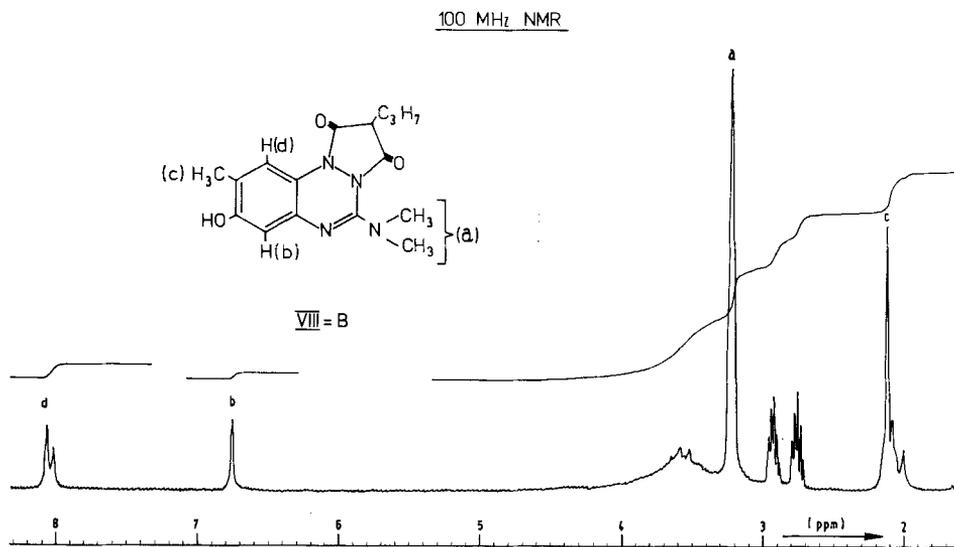
Fig. 2. IR.-Spektren in KBr

Die endgültige Bestätigung der oben ermittelten Struktur VIII erfolgte durch eine eindeutige Synthese. Ein entsprechendes 6-Hydroxybenzotriazin-derivat, von dem man relativ leicht zu VIII hätte gelangen können, liess sich nicht darstellen, da eine Substitution der entsprechenden Ausgangsverbindungen nur in 5- nicht aber

## Schema 1



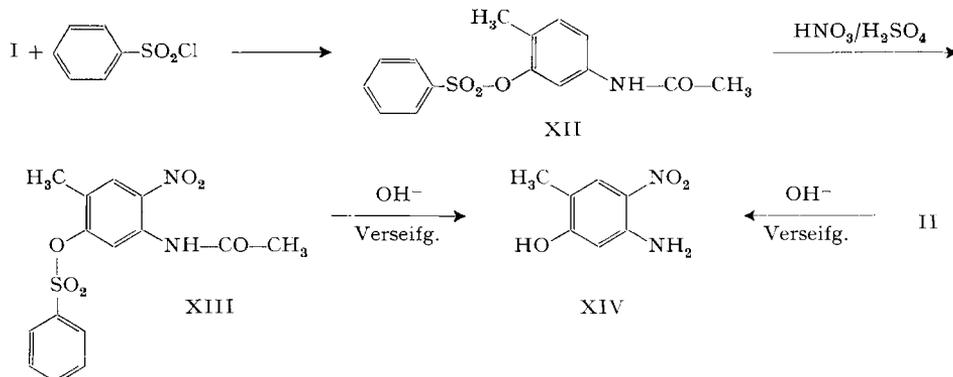
DCC = Dicyclohexylcarbodiimid

Fig. 3. NMR.-Spektrum in DMF-*d*<sub>7</sub>

wie erwünscht in 6-Stellung möglich war. Aus diesem Grunde musste ein längerer Syntheseweg eingeschlagen werden. Die zum Aufbau des beabsichtigten Benzotriazin-ringsystems notwendige Ausgangsverbindung II war in der Literatur bisher nicht bekannt. Sie konnte von uns direkt aus I unter für ungeschützte Phenole sonst nicht gebräuchlichen Nitrierbedingungen erhalten werden. Die Stellung der Nitrogruppe wurde wie folgt bewiesen: Um die Bildung des entsprechenden *o*-Derivates auszuschliessen, haben wir den bekanntlich sehr stark *p*-dirigierenden Benzolsulfonyrestin I eingeführt und die so erhaltene Verbindung XII zu XIII nitriert. Dadurch wurde eine Nitrierung in *p*-Stellung zur OH-Gruppe erzwungen (Schema 2). Die Verseifung von XIII führte zum *p*-Nitrophenolderivat XIV. Die gleiche Verbindung wurde auch durch Verseifung des durch Nitrieren von I erhaltenen Produktes erhalten, womit die Struktur von II bewiesen ist (Schema 2). Aus II wurde IV auf dem im Schema 1 skizzierten Wege hergestellt. Die Umsetzung von IV nach der bereits bekannten Benzotriazin-synthese, wie sie zur Darstellung von X [1] [2] angewandt wurde, stiess auf grosse Schwierigkeiten. Es gelang uns jedoch, durch eine bisher unbekannte Umsetzung von IV mit N,N-Dimethylcyanamid in Gegenwart von Natriumhydrid in einer Stufe zum erwünschten Benzotriazin-derivat V zu gelangen (Schema 1). Auch VII liess sich nicht analog zur Darstellung von X [1] [2] herstellen. Erst die Umsetzung vom VI mit Propylmalonsäure in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) führte zu VII. Durch reduktive Abspaltung der Benzylschutzgruppe entstand VIII. Damit war das Endziel der Synthese erreicht. Das völlige Übereinstimmen der IR.-Spektren sowie des Schmelz- und Mischschmelzpunktes der synthetisch gewonnenen mit der aus dem Urin isolierten Verbindung bestätigten eindeutig die Struktur VIII.

Der Metabolit VIII weist im Gegensatz zu X keine nennenswerten antiphlogistischen Eigenschaften im Tierversuch auf und ist etwa von gleich geringer Toxizität wie Azapropazon.

Schema 2



Für die Aufnahme und Interpretation von NMR.-Spektren bin ich Herrn Dr. E. Pretsch, Laboratorium für organische Chemie an der ETH Zürich, sehr zu Dank verpflichtet. Herrn Prof. Dr. Th. Wagner-Jauregg möchte ich für seine Anregung zu dieser Arbeit und für sein Interesse, Herrn Dr. U. Jahn für die Mitteilung von pharmakologischen Untersuchungsergebnissen danken.

### Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von M.-H. Jecker sowie zeitweiser Mitbeteiligung von W. Lütolf, B. Bürge, H. Lüdi und M. Molnarova.

**Allgemeines.** – *Dünnschichtchromatographie* (DC.). Kieselgel-GF<sub>245</sub>-Platten. Laufmittel: Chloroform/Methanol/Wasser 75:24:1 (Vol.). Sichtbarmachung: UV<sub>254</sub> (dunkle Flecken) oder Sprühreagens: 1,25proz. K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]-Lösung/5proz. FeCl<sub>3</sub>-Lösung 1:1 (Mischung nur wenige Std. haltbar). Blaue Flecken nach dem Besprühen. *Präparative-Schichtchromatographie* (PSC.). Glasplatten (100 × 40 cm) mit Kieselgel PF<sub>254</sub> (Merck) auf eine Dicke von 0,8 mm beschichtet. Laufmittel wie unter a. Die Ausführung der Trennung wird weiter unten beschrieben.

**Gewinnung der Ausscheidungsprodukte aus dem Urin.** – Sieben gesunde männliche Personen erhielten am Abend je 600 mg, am Morgen 400 mg und am Abend nochmals 600 mg Azapropazondihydrat<sup>1)</sup> (X) in Kapseln jeweils nach dem Essen verabreicht. Der Urin wurde während 45 Std. gesammelt. Harnmengen von 2,5 bis 3 l wurden mit Eisessig angesäuert (ca. pH 5), mit 20 g Zellulosepulver (oder einem beliebigen anderen unlöslichen Pulver) versetzt, im Vakuum vollständig eingedampft und der Rückstand 3mal mit je einem Drittel einer Mischung von 400 ml Chloroform + 100 ml Äthanol kurz nacheinander in der Siedehitze extrahiert. Der daraus nach Eindampfen gewonnene Rückstand wurde mit sehr wenig Wasser verrieben und abgesaugt. Aus dem gesamten während 45 Std. gesammelten Urin wurden auf diese Weise nach sorgfältigem Trocknen im Vakuum 3,3 g eines festen Rohextraktes gewonnen, der mit wenig Aceton ausgekocht ein farbloses kristallines Pulver ergab, das im DC. zwei deutlich nachweisbare Komponenten A und B (Fig. 1) aufwies.

**Trennung der Komponenten A und B durch PSC.** – 3 g des vorstehend beschriebenen Extraktes wurden in 20 ml Äthanol + 25 Tropfen 25proz. Ammoniak gelöst und strichförmig mit Hilfe eines Shandon-Auftragegerätes nach M. F. Bacon<sup>3)</sup> auf 10 PSC.-Platten aufgetragen. (Durch Aufziehen einer spitz ausgezogenen Glaskapillare mittels eines feinen Polyäthylenschlauches auf die Kanüle des Auftragegerätes erhielt man einen besonders dünnen Strichauftrag.) Nach ca. 2 Std. erreichte die Front den oberen Rand. Eine Trocknung während einer Std. bei 40° war ausreichend. Darauf wurden die beiden scharf getrennten Zonen unter der UV.-Lampe bei 254 nm markiert und gesondert von der Platte abgeschabt. Die vereinigten zusammengehörenden Adsorptionsschichten wurden wie folgt aufgearbeitet.

<sup>3)</sup> Hersteller: Shandon Scientific Company Limited, 65 Pound Lane Willesden, London NW 10.

*Gewinnung der Substanz A (= X).* – Die vereinigten, aus der oberen Zone stammenden Adsorptionsschichten wurden zu einem gleichmässigen Pulver verrieben, auf eine Nutsche gebracht und mit 500 ml Methanol langsam eluiert, wobei nur zeitweise kurz gesaugt wurde. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus 80proz. Essigsäure umkristallisiert, indem man in der Siedehitze Wasser bis zum beginnenden Kristallisieren hinzufügte. Es wurden 2,2 g einer farblos kristallisierenden Substanz vom Smp. 247–249° (Zers.) erhalten; Misch-Smp. mit Azapropazon-dihydrat (X) [1] ergab keine Depression, IR.-Spektren vollkommen übereinstimmend.

*Gewinnung der Substanz B (= VIII).* – Das Eluieren wurde gleich wie bei der Gewinnung der Substanz A durchgeführt, am Schluss wurde aber noch einmal mit einer Mischung bestehend aus 200 ml Methanol und 100 ml Chloroform nacheluiert. Die Lösung wurde eingedampft, der Rückstand durch einige Tropfen verd. HCl angesäuertes Wasser angerieben, die angefallenen Kristalle abgesaugt (0,5 g), aus 95proz. Methanol umkristallisiert, abgesaugt und zur Entfernung von Methanol aus dem Kristallverband kurz in Toluol ausgekocht: Schwach gelbstichige Kristalle vom Smp. 242–245°.

$C_{16}H_{20}N_4O_3$	Ber. C 60,75	H 6,37	N 17,71%	
(316,4)	Gef. „ 60,60	„ 6,44	„ 17,32%	$M^+ = 316$

**Synthetisch-präparativer Teil.** – *4-Acetylamino-2-hydroxy-5-nitro-toluol* (II). In ein Nitriergemisch bestehend aus 450 ml konz.  $HNO_3$  ( $D = 1,40$ ) + 110 ml konz.  $H_2SO_4$  ( $D = 1,84$ ) wird während einer Std. bei 5° 75 g 4-Acetamino-2-hydroxy-toluol (I) [3] portionenweise unter kräftigem Rühren eingetragen und bei 15° 3 Std. weitergerührt. Danach wird auf zerkleinertes Eis gegossen, abgenutscht und mit Wasser sowie am Ende mit etwas Alkohol gewaschen. Das in Eisessig ausgekochte und nach Abkühlen gewonnene Produkt ist rein genug zur weiteren Umsetzung. Zur Analyse wurde aus Eisessig/Dimethylformamid umkristallisiert: Schwach gelbstichige Kristalle vom Smp. 303° (Kofler-Mikroskop). Ausbeute: 30% d. Th.

$C_9H_{10}N_2O_4$ (210,2)	Ber. 51,43	H 4,79	N 13,32%	Gef. C 51,71	H 4,97	N 13,14%
---------------------------	------------	--------	----------	--------------	--------	----------

*4-Acetamino-2-benzyloxy-5-nitro-toluol* (III). – 21,3 g II werden in 150 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und vorsichtig mit einer Aufschlämmung von 5 g NaH (50proz. Dispersion in Öl) in 75 ml DMF unter Rühren versetzt und bei 80° 15 Min. weitergerührt. Sodann lässt man 11,8 g Benzylchlorid gelöst in 40 ml DMF langsam zutropfen und rührt unter gelindem Kochen 3 Std. weiter. Nach Abkühlen giesst man auf 400 ml kaltes Wasser, rührt ca. eine Std., saugt dann den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser nach. Das so gewonnene Produkt ist zum weiteren Umsetzen rein genug. Aus Äthanol umkristallisiert erhält man schwach gelbgefärbte Kristalle vom Smp. 125°. Ausbeute: 90% d. Th.

$C_{16}H_{16}N_2O_4$ (300,3)	Ber. C 64,00	H 5,38	N 9,33%	Gef. C 64,00	H 5,44	N 9,27%
------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

*4-Amino-2-benzyloxy-5-nitro-toluol* (IV). – 27,8 g III werden mit einer Lösung von 15 g KOH in 200 ml Methanol/Wasser 6,5:3,5 versetzt und während 3 Std. unter Rückfluss und Rühren gekocht. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus Äthanol umkristallisiert gelbe Kristalle vom Smp. 146°. Ausbeute: 90% d. Th.

$C_{14}H_{14}O_3N_2$ (258,3)	Ber. C 65,10	H 5,47	N 10,84%	Gef. C 65,08	H 5,46	N 10,72%
------------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

*6-Benzyloxy-3-dimethylamino-7-methyl-1,2,4-benzotriazin-1-oxid* (V). – 6,5 g IV werden in 50 ml Benzol, 5 ml Dimethylformamid und 10 ml N,N-Dimethyl-cyanamid warm gelöst und darauf wieder abgekühlt. In diese Lösung gibt man 1,5 g NaH als 50proz. Dispersion in Öl und rührt während 30 Min. bei 80°. Das noch warme Gemisch wird nacheinander mit 20 ml Alkohol und 20 ml Wasser versetzt und am Rotationsverdampfer stark eingengt. Der Rückstand lässt sich nach dem Vermischen mit Wasser leicht abnutschen. Rohausbeute 7 g. Aus Aceton umkristallisiert gelbe Kristalle vom Smp. 180°.

$C_{17}H_{18}N_4O_2$ (310,4)	Ber. C 65,78	H 5,84	N 18,05%	Gef. 65,32	H 5,75	N 18,18%
------------------------------	--------------	--------	----------	------------	--------	----------

*6-Benzoyloxy-1,2-dihydro-3-dimethylamino-7-methyl-1,2,4-benzotriazin* (VI). – 6,2 g V werden in 200 ml Äthanol/Eisessig 1:1 gelöst und in Gegenwart von Raney-Ni katalytisch hydriert. Die Benzylschutzgruppe wird unter diesen Versuchsbedingungen nicht abgespalten. Nach rasch bedingender Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abgenutscht und die Lösung im Vakuum eingedampft. Man gibt darauf etwas Äthanol zu, dampft noch einmal ein und erhält einen festen Rückstand. Das Reaktionsprodukt ist oxydationsempfindlich; deshalb müssen alle Operationen

unter Stickstoff durchgeführt werden. Aus diesem Grunde wird die so gewonnene Substanz sofort weiter umgesetzt und nicht analysiert.

*6-Benzoyloxy-3-dimethylamino-7-methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin* (VII). – Die Gesamtmenge der vorher gewonnenen luftempfindlichen Verbindung VI wird zusammen mit 6 g *n*-Propylmalonsäure in 25 ml Acetonitril und 5 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoff gelöst und dazu 16,8 g Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml THF unter Röhren langsam getropft. Danach rührt man während 5 Std. bei Raumtemperatur und 1 Std. bei 90° weiter und kühlt anschliessend ab. Nach dem Absaugen des abgeschiedenen Dicyclohexylharnstoffes wird die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 10-proz. Ammoniaklösung behandelt. Das Reaktionsprodukt geht dabei in Lösung und kann dadurch von ungelöstem, nicht umgesetztem Produkt durch Filtration getrennt werden. Das Filtrat wird mit 2*N* HCl angesäuert und die Fällung abgenutscht. Rohausbeute: 6 g. Aus Aceton umkristallisiert farblose Kristalle vom Smp. 189–191°.

$C_{23}H_{26}N_4O_3$  (406,5) Ber. C 67,95 H 6,45 N 13,78% Gef. C 67,77 H 6,53 N 13,56%

*3-Dimethylamino-6-hydroxy-7-methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin* (VIII = B). – 11,3 g VII (Rohprodukt) werden in 300 ml Methanol und 60 ml 25-proz. Ammoniaklösung gelöst und in Gegenwart von Pd/C hydriert. Nach beendeter Aufnahme von  $H_2$  wird filtriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Rohausbeute 9,8 g. Aus viel 96-proz. Methanol umkristallisiert erhält man ein farbloses kristallines Produkt, das zur Entfernung des im Kristallverband enthaltenen Methanols kurz in Xylol gekocht wird. Schwach gelbstichige Kristalle vom Smp. 242–245° (Zers.).

$C_{16}H_{20}N_4O_3$  (316,4) Ber. C 60,75 H 6,37 N 17,71% Gef. C 60,94 H 6,75 N 17,51%

*3-Dimethylamino-6-hydroxy-7-methyl-1,2,4-benzotriazin* (IX). – Gleich wie XI [2] dargestellt. Aus DMF oder Eisessig umkristallisiert gelbe Kristalle mit sehr hohem undefinierbarem Smp.

$C_{10}H_{12}N_4O$  (204,2) Ber. C 58,81 H 5,92 N 27,43%  
Gef. , 58,40 , 5,91 , 27,22%

*4-Acetamino-2-benzolsulfonyl-toluol* (XII). – Eine Lösung von 16,5 g I in 100 ml Pyridin wird tropfenweise mit 20 g Benzolsulfochlorid in 20 ml Pyridin versetzt und danach 30 Min. auf 60° und 1 Std. zum Sieden erhitzt. Aus dem eingedampften und mit Wasser gewaschenen Rückstand erhält man nach dem Umkristallisieren aus Alkohol fast farblose Kristalle vom Smp. 136°. Ausbeute 90% d. Th.

$C_{15}H_{15}NO_4S$  Ber. C 59,00 H 4,95 N 4,59 S 10,50%  
(305,4) Gef. , 59,08 , 4,95 , 4,58 , 10,52%

*4-Acetamino-2-benzolsulfonyl-5-nitro-toluol* (XIII). – In eine Mischung von 17 ml Acetanhydrid, 2,5 ml  $HNO_3$  (100%) und 1 Tropfen konz.  $H_2SO_4$  werden bei –5° während einer  $\frac{1}{2}$  Std. eine Lösung von 6 g XII und 0,2 g Harnstoff in 25 ml Eisessig getropft und dabei gut gerührt. Danach rührt man 3 Std. bei 10° weiter und giesst auf Eiswasser in dem 37 g NaOH gelöst sind. Der Niederschlag wird abgenutscht und aus Alkohol umkristallisiert: Schwach gelblich gefärbte Kristalle vom Smp. 109°. Rohausbeute: 4,5 g.

$C_{15}H_{14}N_2O_6S$  Ber. C 51,41 H 4,03 N 8,00 S 9,15%  
(350,4) Gef. , 51,38 , 4,20 , 7,96 , 9,20%

*4-Amino-2-hydroxy-5-nitro-toluol* (XIV). – a) Durch Verseifung von II. Die Verseifung wurde gleich wie bei der Darstellung von IV durchgeführt. Nach beendeter Reaktion wurde mit Eisessig gefällt, der Niederschlag abgesaugt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Gelbliche Kristalle vom Smp. 240° (Zers.). Ausbeute 55% d. Th. b) Durch Verseifung von XIII. Wie unter a). Identität mit der unter a) gewonnenen Verbindung durch Smp. und Misch-Smp. nachgewiesen.

$C_7H_8O_3N_2$  (168,2) Ber. C 50,00 H 4,79 N 16,65% Gef. C 50,30 H 4,79 N 16,55%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] I. Molnar, Th. Wagner-Jauregg, U. Jahn & G. Mixich, Schweizer Patent der Siegfried AG, Zofingen, Nr. 487171 (1970). US-Patente 3349088 (1967) und 3482024 (1969).  
[2] G. Mixich, Helv. 51, 532 (1968).  
[3] A. Maassen, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 608 (1884).