

- [5] S. Hertzberg & S. Liaaen-Jensen, Acta chem. scand. 21, 15 (1967).
 [6] K. Schmidt, G. W. Francis & S. Liaaen-Jensen, Acta chem. scand. 25, 2476 (1971).
 [7] H. Kleinig, H. Reichenbach & H. Achenbach, Arch. Mikrobiol. 74, 223 (1970).
 [8] G. Wulff, G. Röhle & W. Krüger, Chem. Ber. 105, 1097 (1972).
 [9] G. Wulff, G. Röhle & W. Krüger, Chem. Ber. 105, 1097–1132 (1972).
 [10] A. J. Aasen, G. W. Francis & S. Liaaen-Jensen, Acta chem. scand. 23, 2605 (1969).
 [11] L. M. Jackman, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, p. 110, Pergamon, Oxford (1962).
 [12] P. A. Finan, R. I. Reed, W. Snedden & J. M. Wilson, J. chem. Soc., 5945 (1963).

179. Über Pterinchemie

49. Mitteilung [1]

Eine neue Synthese von 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin und 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin

von Jost H. Bieri und Max Viscontini

Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

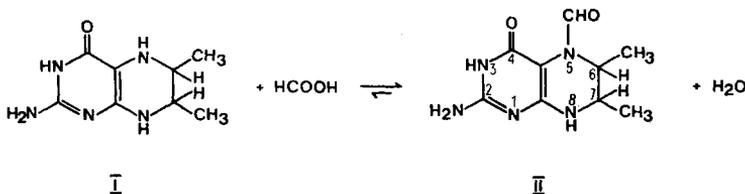
(25. VI. 74)

Summary. Starting with 5-formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterine (II), a new synthesis of 5,6,7-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterine (III) is described. Thereby the chemical behaviour of the 5-formyl group in II is investigated, in order to enable the unequivocal differentiation between formylation at position 5 and at position 10 in folic and tetrahydrofolic acid derivatives. ¹³C-NMR. spectra of II and III are discussed.

Die Bedeutung von 5-Formyl- und 5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure in biogenetischen Prozessen ist bekannt. (Eine umfassende Übersicht gibt *Blakley* in [2].) Zur Abklärung mechanistischer und stereochemischer Probleme an diesen komplizierten Molekeln erweisen sich Untersuchungen an Modellsubstanzen wie 5-Formyl-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin [3], 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (II) und 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (III) [4]¹⁾ als von Vorteil.

In der vorliegenden Mitteilung wird das chemische Reaktionsverhalten der 5-Formyl-Gruppierung von II behandelt. Zudem beschreiben wir, ausgehend von II, eine neue Methode zur Darstellung von III.

6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (I) [5] wird in Ameisensäure (98proz.), 10% Essigsäureanhydrid enthaltend, zu II umgesetzt. (Die katalytische Hydrierung von 6,7-Dimethylpterin in Ameisensäure nach [3] erbrachte keine befriedigende Ergebnisse.) Nach 16 Std. (22°) hat sich ein Gleichgewicht zwischen I und II eingestellt.



1) W. Frick, R. Weber & M. Viscontini, Helv., in Vorbereitung.

Die Bestimmung der Anteile von I und II in der Gleichgewichtsreaktion erfolgt durch Zugabe von Äther zum Reaktionsgemisch, wobei I und II unter gleichzeitiger Blockierung der Gleichgewichtseinstellung als Formiate im Verhältnis 1:9²⁾ ausfallen. Die Verlängerung der Reaktionsdauer und die prozentuale Erhöhung der Essigsäureanhydrid-Konzentration bewirken keine signifikante Gleichgewichtsverschiebung. Temperaturerhöhung ergibt lediglich ein in N(2')-Stellung acetyliertes Nebenprodukt. Durch entsprechende Aufarbeitung von I und II sowie Reinigung wird kristallines II erhalten.

Das ¹H-NMR.-Spektrum von II in (CD₃)₂SO (Fig. 1) zeigt ein s³⁾ für das 5-Formyl-H (8,66⁴⁾), zwei *q_a* (4,47, 3,34, *J*₁ = 3,3 Hz, *J*₂ = 6,5 Hz) für die C(6) und C(7) Protonen, sowie zwei *d* (1,08, 0,80, *J* = 6,5 Hz) für die Methylprotonen.

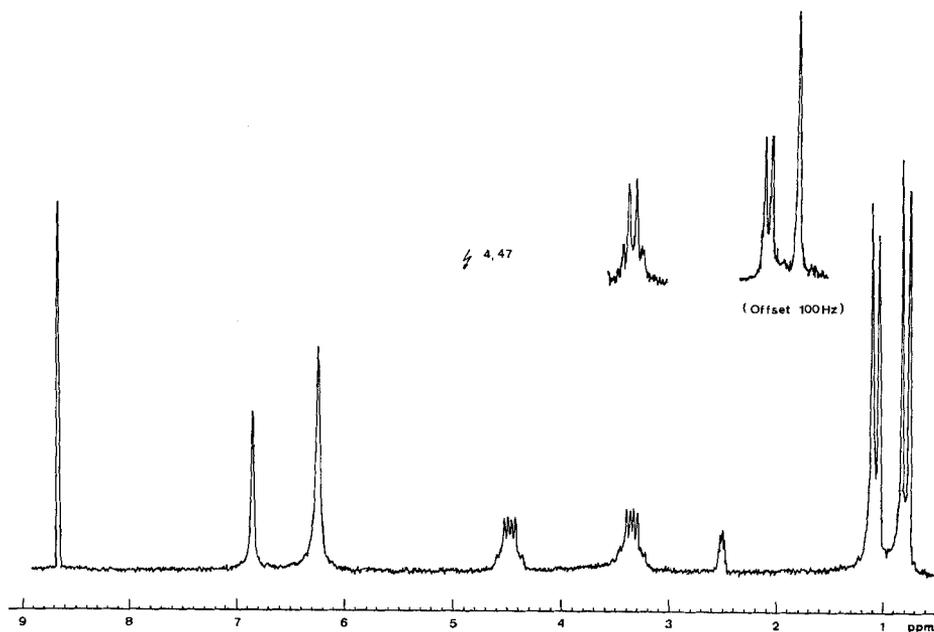


Fig. 1. ¹H-NMR.-Spektrum (100 MHz) von 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (II), aufgenommen in (CD₃)₂SO. Durch Doppelresonanz werden die Signalaare *q_a* (4,47)/*d* (0,80) und *q_a* (3,34)/*d* (1,08) einander zugeordnet.

Durch Doppelresonanz werden die folgenden, miteinander Spin-Spin-gekoppelten Signalaare ermittelt: *q_a* (4,47)/*d* (0,80) und *q_a* (3,34)/*d* (1,08). Unter Berücksichtigung des negativen induktiven Effektes der 5-CHO-Gruppe kann das bei tieferem Feld auftretende *q_a* (4,47) *a priori* dem H an C(6) zugeordnet werden. Allerdings wird damit das mit dem C(6)-H gekoppelte *d* von C(6)-CH₃ (0,80) bei höherem Feld, d. h. besserer Abschirmung, gegenüber dem *d* von C(7)-CH₃ (1,08) nicht erklärt. Dieser

²⁾ NMR.-spektroskopisch bestimmt.

³⁾ Abkürzungen: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *q_a* = Quartett mit Dublett-Feinstruktur, *m* = Multipllett.

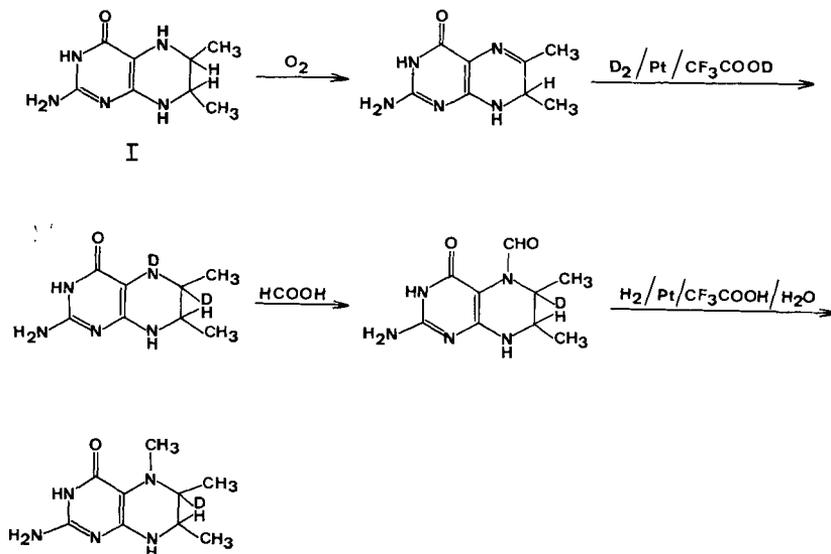
⁴⁾ Chemische Verschiebungen in ppm.

scheinbare Widerspruch lässt sich durch den Anisotropieeffekt der Formylgruppe erklären. Das H an C(6) (4,47) erleidet demnach eine verminderte Abschirmung, die CH₃-Gruppe (0,80) an C(6) eine verstärkte Abschirmung. Da die Wirkung des Anisotropieeffektes u. a. von der Entfernung der Nachbargruppen abhängt, werden das H (3,34) und die CH₃-Gruppe (1,08) an C(7) nicht mehr im gleichen Ausmass beeinflusst, so dass diese Substituenten vergleichbare chemische Verschiebungen wie in I und III aufweisen.

Die gleiche Interpretation ergibt sich aus der ¹H-NMR.-spektroskopisch verfolgten basischen Hydrolyse der 5-CHO-Gruppe von II unter Stickstoff (22°) in 1,85N NaOD, pD = 13,4 (*t*_{1/2} = 1,5 Tage, 0,55 M)⁵⁾ und in 1N NaOD, pD = 13,2 (*t*_{1/2} = 7 Tage, 0,36 M). Während der Hydrolyse erfährt das Signalpaar *q_a* (5,21)/*d* (1,59) eine synchrone chem. Verschiebung (das Paar *q_a* (4,16)/*d* (1,86) erleidet keine wesentliche Verschiebung), unter gleichzeitiger Bildung der Endprodukte 6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (I) und Natriumformiat. Mit den oben angegebenen Halbwertszeiten (*t*_{1/2}) wird eine relative Stabilität von II in Base bestätigt [3]. Zudem ist eine Unterscheidungsmöglichkeit zur 10-Formyl-Funktion in Folsäure- und Tetrahydrofolsäure-Derivaten gegeben, welche ausserordentlich leicht basisch hydrolysiert wird [2]⁶⁾.

Der endgültige Beweis für die oben getroffene Zuordnung der Signallagen von II ergibt sich aus der spezifischen Deuterierung der C(6)-Stellung. Mit dieser Synthese können gleichzeitig die Signalsequenzen von I und III festgelegt werden (vgl. *Schema 1*). Die Synthese von 6,7-Dimethyl-7,8-dihydropterin erfolgt nach [6]. Die übrigen

Schema 1. Synthese der in C(6)-Stellung deuterierten Derivate von I, II und III

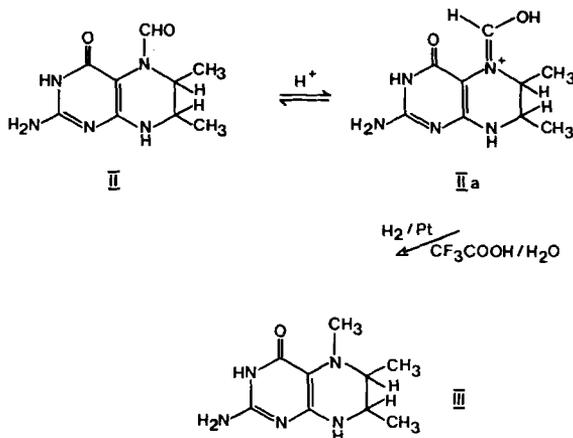


⁵⁾ Abkürzungen: pD = gemessener pH-Wert in deuterierten Lösungsmitteln, *t*_{1/2} = Zeit, in der 50proz. Hydrolyse eingetreten ist (Halbwertszeit), M = Konzentrationsangabe in mol/l.

⁶⁾ J. H. Bieri & M. Viscontini, Helv., in Vorbereitung.

Syntheseschritte werden, wenn notwendig mit deuterierten Reagenzien, analog zu den Synthesen von I, II und III durchgeführt.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von II in CF_3COOD (0,53M) (Fig. 2) zeigt zwei unterscheidbare Formen von II im Verhältnis von *ca.* 2:1. Dabei nehmen wir an, dass es sich um zwei unterschiedliche Protonierungsgrade der 5-Formylgruppe handelt (II/IIa).



Die nichtprotonierte Form II (68%, N(5)-CHO: s, 8,91) besitzt die analogen Signalfrequenzen wie in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ und NaOD. Durch die angenommene Protonierung der Formylgruppe geht der Anisotropieeffekt verloren. Daher besitzt die pro-

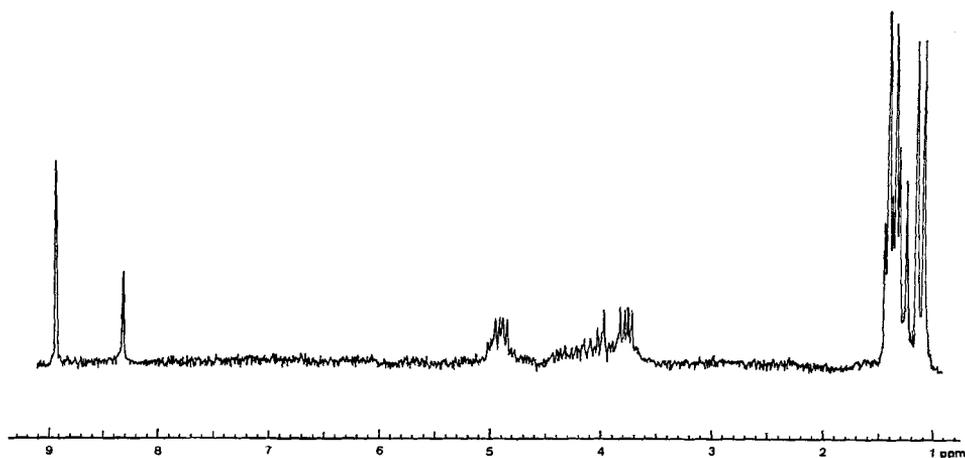


Fig. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (100 MHz) von 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (II), aufgenommen in CF_3COOD

tonierte Form IIa (32%, N(5)=CHOD⁺: s, 8,32) ein NMR.-Spektrum vergleichbar denjenigen von I und III [4]. In D_2O (0,35M, pD = 0,8) findet man die gleichen Verhältnisse; in FSO_3H (0,62M) dagegen die folgende Zusammensetzung: II, 40%,

N(5)-CHO: s, 9,44; IIa, 60%, $\overset{+}{N}(5)=\text{CHOH}$: s, 9,10. Dass zwischen II und IIa ein Gleichgewicht besteht, beweisen die folgenden Experimente: 1) Durch Zugabe von Trifluoressigsäureanhydrid zur CF_3COOH -NMR.-Probe wird die Bildung von IIa unterdrückt. 2) Nach der quantitativen Zurückisolierung von II/IIa aus CF_3COOH und dem erneuten Lösen in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ wird ausschliesslich Form II registriert.

Dass die 5-CHO-Gruppe im sauren Milieu in zwei unterschiedlichen Formen vorliegt (II/IIa), stellt ein signifikantes, NMR.-spektroskopisch leicht zugängliches Unterscheidungsmerkmal zur 10-CHO-Funktion in Folsäure- und Tetrahydrofolsäure-Derivaten dar, welche ausschliesslich in einer Form vorliegt⁶⁾.

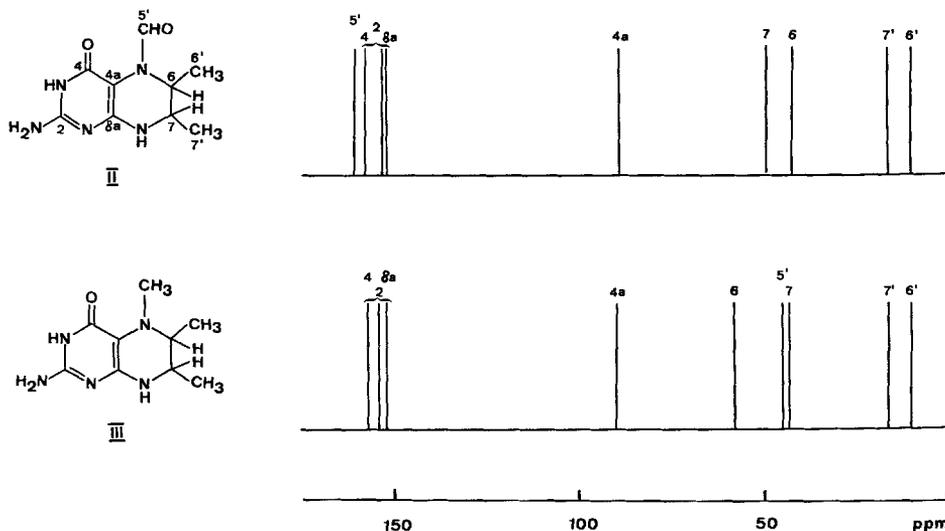
Das differenzierte Verhalten der 5- und 10-Formyl-Gruppierungen in Base und Säure hängt mit grosser Wahrscheinlichkeit mit den stark unterschiedlichen pK_s -Werten der 5- bzw. 10-Amino-Gruppierungen zusammen [4] [7].

In CF_3COOH (0,53M, 22°) zeigt II/IIa eine bemerkenswerte Stabilität. Erst nach ca. 10 Tagen ist der Beginn einer langsamen Hydrolyse und damit das Auftreten von Ameisensäure feststellbar. In H_2O (0,35M, pH = 0,8, 22°) dagegen ist 50proz. Hydrolyse bereits nach 3–4 Tagen eingetreten. Im Unterschied dazu sind 10-Formyl-Derivate in CF_3COOH völlig stabil [4]⁶⁾.

Durch katalytische Hydrierung von II in $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ wird 5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (III) erhalten. (Eine Reduktion in $\text{CF}_3\text{COOH}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ist nicht möglich.) Eine Reduktion unter gleichartigen Bedingungen lässt sich mit 10-Formyl-tetrahydrofolsäure-Derivaten nicht durchführen [4]⁶⁾.

In der früher von uns beschriebenen Synthese von III (Anlagerung von Formaldehyd mit anschliessender katalytischer Reduktion) treten Spuren zweier stärker-methylierter Nebenprodukte auf⁷⁾ [4]. Dieser Nachteil fällt mit der vorliegenden

Schema 2. Schematische ^{13}C -NMR.-Spektren der Verbindungen II und III in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



⁷⁾ MS.-spektroskopisch feststellbar.

Methode weg. Ausgehend von kristallinem II wird III in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten. Eine allfällige Umkristallisation von III ist leicht möglich [1].

Bei der Interpretation der ^{13}C -NMR.-Spektren von II und III in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ nach [8], fällt sofort der unerwartet grosse Unterschied in den chem. Verschiebungen der 8a- und 4a- sp^2 -Kohlenstoffatome auf. Unter der Annahme, dass die chem. Verschiebung der ^{13}C -Atome wesentlich von der Elektronendichte am betreffenden Atom abhängt, muss die 4a- gegenüber der 8a-Stellung eine signifikant grössere Elektronendichte aufweisen. Dies stimmt gut mit vorläufig berechneten Elektronendichten überein. Der Vergleich mit oxydierten Pterinen zeigt, dass die Hydrierung des Pyrazinringes die Elektronendichtedifferenz zwischen C(8a) und C(4a) verstärkt und nicht die Substitution der 5-Stellung durch Formylierung bzw. Methylierung (vgl. Schema 2).

Das Massenspektrum von II (M^+ , 223) zeigt in einem ersten Fragmentierungsschritt den Verlust von CO (28) zu m/e 195, was formal dem M^+ von I entspricht. Danach werden stufenweise die Methylgruppen abgespalten (180, 165) [9]. Als charakteristisch für I und II kann die Registrierung des doppelt geladenen Ions mit Masse 165 bei 82,5 betrachtet werden.

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn sowie Herrn dipl.-chem. R. Hollenstein für die Aufnahme der ^{13}C -NMR.-Spektren und für ihre Hilfe bei deren Interpretation, Herrn A. Kempf (Abteilung Prof. Dr. W. von Philipsborn) für die ^1H -NMR.-, Herrn Prof. Dr. M. Hesse für die Massenspektren, und Herrn H. Frohofer, Leiter unserer mikroanalytischen Abteilung, für die Elementaranalysen. Ganz besonderer Dank gebührt Frau M. Argentin-Schifferle für ihre grosse Arbeit bei der Darstellung zahlreicher Präparate. – Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir bestens für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. den exp. Teil von [10]. Die für die ^1H -NMR.-Spektren (60 MHz) benötigten NaOD-Proben wurden unter Stickstoff in einem Handschuhkasten präpariert, wofür wir Herrn dipl.-chem. W. Frick bestens danken [1]. Die instrumentellen Daten für die rauschentkoppelten- und «off»-Resonanz- ^{13}C -NMR.-Spektren finden sich in [8]. Alle Tagesreaktionen wurden in einem Raum bei 500 nm ausgeführt.

6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid (I-2HCl) [4] [5]. ^1H -NMR.: Spektren von I in FSO_3H , CF_3COOH und 1,85 N NaOD: Vgl. [4] und Fussnote 1). (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): NH-Resonanzen: br. s, ca. 8 (abhängig vom Wassergehalt der Probe); C(7)-H: qa, 3,77, $J_{\text{C(7)H}-\text{C(7)-CH}_3} = 7$ Hz, $J_{\text{C(7)H}-\text{C(6)H}} = 3$ Hz, 1 Pr.; C(6)-H: qa, 3,47, $J_{\text{C(6)H}-\text{C(6)-CH}_3} = 7$ Hz, $J_{\text{C(6)H}-\text{C(7)H}} = 3$ Hz, 1 Pr.; C(6)- CH_3 und C(7)- CH_3 : d, 1,15, $J = 7$ Hz, 6 Pr.

5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (II). Unter Stickstoff und Lichtausschluss wird 1 g (3,72 mmol) 6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid (I-2HCl) [5] in 100 ml Ameisensäure (98proz.) und 10 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 16 Std. bei 22° gehalten und anschliessend im Vakuum eingengt, wobei II als hellgelbes Öl zurückbleibt. Dieses wird in 32 ml Wasser aufgenommen und das pH der entstandenen Lösung durch sorgfältige Zugabe von Natriumcarbonat auf 4,5 gebracht. Rasche Einengung im Vakuum (bei 30°) bis zum Beginn einer leichten Trübung (ca. 8 ml) und Stehenlassen (6 Std., + 5°) ergibt mikrokristallines, hellgelbes II, welches abfiltriert und getrocknet (0,001 Torr, 22°, 4 Std.) wird: 561 mg (67,4%). – Zur Umkristallisation werden 100 mg II in 80 ml Acetonitril aufgeschlämmt und die Temperatur auf 70–75° gebracht. Durch langsame, tropfenweise Zugabe von Wasser wird eine klare Lösung erhalten, aus der sich nach dem langsamen Abkühlen und Stehenlassen (– 5°, 72 Std.) II in Form von farblosen, rhomboedrisch aussehenden Kristallen ausscheidet. Das Produkt II wird abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet (0,001 Torr, 60°, 16 Std.): 62,6 mg (62,6%) (Totalausbeute: 42,2%).

$^1\text{H-NMR.}$: (100 MHz, CF_3COOD , 0,53 M, Fig. 2): *Nichtprotonierte Form II* (68%): N(5)-CHO: s, 8,91, 1 Pr.; C(6)-H: *qa*, 4,89, $J_{\text{C(6)H-C(6)-CH}_3} = 6,5$ Hz, $J_{\text{C(6)H-C(7)H}} = 3,3$ Hz, 1 Pr.; C(7)-H: *qa*, 3,76, $J_{\text{C(7)H-C(7)-CH}_3} = 6,5$ Hz, $J_{\text{C(7)H-C(6)H}} = 3,3$ Hz, 1 Pr.; C(7)- CH_3 : *d*, 1,34, $J = 6,5$ Hz, 3 Pr.; C(6)- CH_3 : *d*, 1,09, $J = 6,5$ Hz, 3 Pr. *Protonierte Form IIa* (32%): N(5)-CHOD: s, 8,32, 1 Pr.; C(6)-H und C(7)-H: *m*, 4,50-3,70, 2 Pr.; C(7)- CH_3 : *d*, 1,38, $J = 6,5$ Hz, 3 Pr.; C(6)- CH_3 : *d*, 1,26, $J = 6,5$ Hz, 3 Pr. - (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, Fig. 1): N(3)-H: br. s, 10,12, 1 Pr.; N(5)-CHO: s, 8,66, 1 Pr.; N(8)-H: s, 6,85, 1 Pr.; N(2')- H_2 : s, 6,24, 2 Pr.; C(6)-H: *qa*, 4,47, $J_{\text{C(6)H-C(6)-CH}_3} = 6,5$ Hz, $J_{\text{C(6)H-C(7)H}} = 3,3$ Hz, 1 Pr.; C(7)-H: *qa*, 3,34, $J_{\text{C(7)H-C(7)-CH}_3} = 6,5$ Hz, $J_{\text{C(7)H-C(6)H}} = 3,3$ Hz, 1 Pr.; C(7)- CH_3 : *d*, 1,08, $J = 6,5$ Hz, 3 Pr.; C(6)- CH_3 : *d*, 0,80, $J = 6,5$ Hz, 3 Pr. - (60 MHz, 1,85 N NaOD, 0,55 M): N(5)-CHO: s, 9,22, 1 Pr.; C(6)-H: *qa*, 5,21, $J_{\text{C(6)H-C(6)-CH}_3} = 6,5$ Hz, $J_{\text{C(6)H-C(7)H}} = 3,3$ Hz, 1 Pr.; C(7)-H: *qa*, 4,16, $J_{\text{C(7)H-C(7)-CH}_3} = 6,5$ Hz, $J_{\text{C(7)H-C(6)H}} = 3,3$ Hz, 1 Pr.; C(7)- CH_3 : *d*, 1,86, $J = 6,5$ Hz, 3 Pr.; C(6)- CH_3 : *d*, 1,59, $J = 6,5$ Hz, 3 Pr. - $^{13}\text{C-NMR.}$: $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: C(5'): 161,0; C(4), C(2) und C(8a): 158,0, 153,1, 152,5; C(4a): 89,2; C(7): 49,3; C(6): 42,3; C(7'): 17,0; C(6'): 10,8. - MS.: *m/e* (rel. %) 223 (M^+ , 71), 195 (86), 194 (37), 180 (100), 178 (37), 165 (29), 152 (18), 133 (12), 124 (5), 111 (11), 109 (10), 83 (11), 82,5 (10), 82 (12). DC.: Lsg. A: Rf = 0,76; Lsg. B: Rf = 0,63; Lsg. C: Rf = 0,66 (Abkürzungen der Lsg. vgl. [10]).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ (223,23) Ber. C 48,42 H 5,87 N 31,38% Gef. C 48,68 H 6,03 N 31,25%

5,6,7-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin-dihydrochlorid-monohydrat (III-2HCl). Nach der Vorhydrierung von 120 mg PtO_2 in 50 ml Trifluoressigsäure und 3 ml Wasser werden unter Lichtausschluss 400 mg (1,79 mmol) II zugegeben. Nach 6 Std. ist die Hydrierung beendet (760 Torr, 22°). Nun kommen 800 mg 12 N HCl in 35 ml Methanol zum Reaktionsgemisch und der Katalysator wird abfiltriert. Durch Zugabe von 250 ml Äther wird das weisse Produkt III ausgefällt, abzentrifugiert, mit Äther gewaschen und getrocknet (0,001 Torr, 22°, 24 Std.): 450 mg (83,7%). III kann gegebenenfalls umkristallisiert werden [1]. Für die spektroskopischen und analytischen Daten vgl. [4]¹).

$^1\text{H-NMR.}$: (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): C(7)-H: *qa*, 3,95, $J_{\text{C(7)H-C(7)-CH}_3} = 6,5$ Hz, $J_{\text{C(7)H-C(6)H}} = 3$ Hz, 1 Pr.; C(6)-H: *qa*, 3,58, $J_{\text{C(6)H-C(6)-CH}_3} = 6,5$ Hz, $J_{\text{C(6)H-C(7)H}} = 3$ Hz, 1 Pr.; N(5)- CH_3 : s, 2,99, 3 Pr.; C(7)- CH_3 : *d*, 1,21, $J = 6,5$ Hz, 3 Pr.; C(6)- CH_3 : *d*, 1,11, $J = 6,5$ Hz, 3 Pr. - $^{13}\text{C-NMR.}$: $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: C(4), C(2) und C(8a): 157,0, 153,8, 152,0; C(4a): 89,8; C(6): 58,2; C(5'): 45,2; C(7): 42,9; C(7'): 15,5; C(6'): 10,0.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 48. Mitt.: R. Weber, W. Frick & M. Viscontini, *Helv.* 57, 1485 (1974).
- [2] R. L. Blakley, 'The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines', Wiley, New York 1969.
- [3] D. B. Cosulich, B. Roth, J. M. Smith, Jr., M. E. Hultquist & R. P. Parker, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 3252 (1952).
- [4] M. Viscontini & J. H. Bieri, *Helv.* 55, 21 (1972).
- [5] A. Bobst & M. Viscontini, *Helv.* 49, 875 (1966).
- [6] H. I. X. Mager, R. Addink & W. Berends, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 86, 833 (1967).
- [7] R. G. Kallen & W. P. Jencks, *J. biol. Chemistry* 24, 5845 (1966).
- [8] G. Müller & W. v. Philipsborn, *Helv.* 56, 2680 (1973).
- [9] V. P. Williams & J. E. Ayling, *J. heterocycl. Chemistry* 10, 827 (1973).
- [10] J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 56, 2905 (1973).