

### 30. Eine neue Synthese von 8-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

von Robert W. Gray und André S. Dreiding

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich-Irchel, Winterthurerstrasse 190, 8057 Zürich

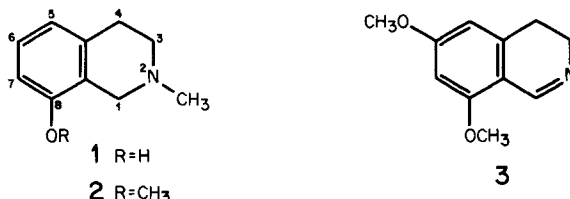
(12.XII.79)

#### A new Synthesis of 8-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

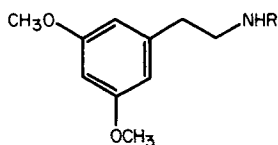
##### Summary

*Vilsmeier* formylation of *N*-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-trifluoroacetamide (**5**) yielded the aldehyde **6**, which under mild basic conditions was hydrolyzed to **7** and cyclized to 6,8-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (**3**). Methylation of **3** and reduction of the double bond in **10** afforded 6,8-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**11**). The methoxyl group at C(6) was selectively demethylated and the free hydroxyl group in **12** was phosphorylated to give **13**. Reduction of the latter with potassium in liquid ammonia yielded 8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**2**), which was demethylated to the title compound **1**.

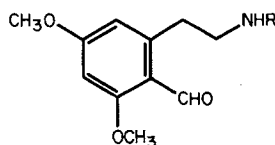
Im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese von clularinalkaloid-artigen Verbindungen [1] benötigen wir 8-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**1**). Eine der zwei bekannten Synthesen von **1** verläuft über 8-Hydroxy-isochinolin, das seinerseits aus Isochinolin durch Sulfonierung und alkalische Schmelze in geringen Ausbeuten erhältlich ist [2] und mittels *N*-Methylierung und Reduktion des stickstoffhaltigen Ringes in **1** übergeführt wird [3]. Die andere Synthese mit Entfernung eines phenolischen O-Atoms führt zu 8-Methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**2**) *via* 6,8-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**3**), das auf drei Arten hergestellt wird [4]. Wir beschreiben hier eine vorteilhafte Abwandlung des zweiten Synthesekonzeptes.



Das mittels Trifluoressigsäureanhydrid aus 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)äthylamin (**4**) [4] [5] hergestellte Trifluoracetamid **5** (Smp. 79°) wurde durch die *Vilsmeier*-Reaktion [6] in *N*-[2-(2-Formyl-3,5-dimethoxyphenyl)äthyl]-trifluoracetamid (**6**)

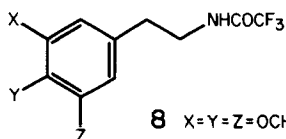


4 R=H

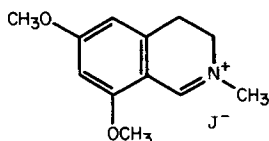
5 R=COCF<sub>3</sub>6 R=COCF<sub>3</sub>

7 R=H

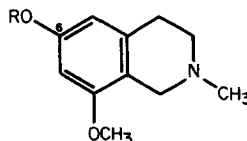
(Ausbeute 88%, Smp. 148°) übergeführt. Unter den Bedingungen einer milden basischen Hydrolyse der Amidgruppe fand auch eine Cyclisierung von **7** zu 6,8-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**3**), Smp. 60°, statt (93%). Diese Synthese von **3** stellt eine neue Alternative zur *Bischler-Napieralski*-Methode [4] dar. Versuche, die *Vilsmeier*-Reaktion mit *N*-[2-(3,4,5-Trimethoxy- (**8**)) und *N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-trifluoracetamid (**9**) auszuführen, waren ohne Erfolg.

8 X=Y=Z=OCH<sub>3</sub>9 X=Y=OCH<sub>3</sub>, Z=H

Behandlung von **3** mit Methyljodid lieferte das Salz **10** (86%) und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid ergab 6,8-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**11**) als Hydrochlorid (Ausbeute 95%, Smp. 202°). Bei der Hydrolyse des letzteren mit 48proz. Bromwasserstoffsäure bei 65° während 24 Stunden wurde nur die Methoxygruppe an C(6) gespalten, so dass 8-Methoxy-6-hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**12**) (71%) entstand, welches schon von einem Alkaloidabbau her bekannt war [7]. Von Interesse ist hier, dass die von *Brossi* [4] bei 3,4-Dihydroisochinolin gefunden selektive Demethylierung der 6-Methoxygruppe auch bei 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin stattfindet.



10

11 R=CH<sub>3</sub>

12 R=H

13 R=PO(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

Zur Entfernung der phenolischen Hydroxygruppe von **12** verwendeten wir die Methode von *Kenner & Williams* [8], modifiziert nach *Rossi & Bunnnett* [9]: Veresterung von **12** mit Diäthylchlorphosphat ergab den Phosphorsäureester **13**, welcher ohne Reinigung mit Kalium in flüssigem Ammoniak zu 8-Methoxy-2-

methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin **2** [4] reduziert wurde. Hydrolyse von **2** mit 48 proz. Bromwasserstoffsäure unter Rückfluss während 16 Stunden führte zu 8-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**1**) [3] (92%). Die Gesamtausbeute von **1** aus **4** betrug 30%.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Wir danken auch der Firma Sandoz AG, Basel, für grosszügige Forschungsbeiträge.

### Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Siehe [10].

2. N-[2-(3,5-Dimethoxyphenyl)äthyl]-trifluoacetamid (**5**). Zu einer Mischung von 0,9 g (5 mmol) 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-äthylamin (**4**) [5] und 4 g (37 mmol) wasserfreiem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 20 ml trockenem Äther wurde unter Kühlung (Wasserbad) und starkem Rühren innert 30 Min. 3,5 ml (25 mmol) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O getropft. Nach 1 weiteren Std. wurde das Gemisch auf Eis/CHCl<sub>3</sub> gegossen und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Einengen der getrockneten organischen Phase ergab 0,96 g (70%) kristallines **5**, Smp. 78–79° nach Umkristallisieren aus Äther/Hexan. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3440m (NH); 1725s (Amid); 1600s (Arom.); 1545m (Amid). - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 6,7–6,2 (br., 1 H, NH); 6,38 (s, 3 H, Arom.); 3,76 (s, 6 H, 2 OCH<sub>3</sub>); 3,8–3,4 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,80 (t, J=7, 2 H, CH<sub>2</sub>). - MS.: 277/33 (M); 165/14; 164/100 (M–NHCOF<sub>3</sub>, H); 151/26; 135/14; 91/10.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (277,24) Ber. C 51,98 H 5,09% Gef. C 51,85 H 5,09%

3. N-[2-(2-Formyl-3,5-dimethoxyphenyl)äthyl]-trifluoacetamid (**6**). Zu 0,759 g (2,73 mmol) **5** bei 60° unter N<sub>2</sub> und Rühren wurde innert 5 Min. eine rote Lösung von 0,25 ml (2,73 mmol) POCl<sub>3</sub> in 0,21 ml (2,74 mmol) DMF getropft und das Ganze weitere 5 Min. bei 70° gerührt. Nach 4stdg. Stehen bei RT. wurde eine Lösung von 0,58 g (5,4 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 7 ml Wasser zugetropft und der dabei entstandene Niederschlag abfiltriert. Umkristallisieren aus Aceton/Hexan ergab 0,73 g (88%) **6**, Smp. 147–148°. - IR. (KBr): 3320m (NH); 1700s (CHO); 1668s (Amid); 1600s (Arom.); 1567m (Amid). - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz; CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>): 10,43 (s, 1 H, CHO); 9,5 (br.s, 1 H, NH, verschwindet nach Zugabe von D<sub>2</sub>O); 6,69 (d, J=2, 1 H, Arom.); 6,45 (d, J=2, 1 H, Arom.); 3,93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 3,9–3,0 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>). - MS.: 305/45 (M); 277/30; 192/100 (M–NHCOF<sub>3</sub>, H); 191/59; 179/46; 165/29; 164/61; 163/47; 69/28.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (305,25) Ber. C 51,15 H 4,62% Gef. C 51,24 H 4,47%

4. 6,8-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**3**). Eine Lösung von 200 mg (0,65 mmol) **6** und 5 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 100 ml Methanol/Wasser 3:1 wurde bei RT. während 4,5 Std. gerührt, eingedampft und mit CHCl<sub>3</sub>/Wasser aufgearbeitet. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft: 140 mg leicht braunes Öl, das nach Filtration durch eine kurze Kieselgel-Kolonnen (Methanol/Aceton/Pyridin 4:96:0,1) 116 mg (93%) **3** als leicht braunes Pulver, Smp. 58–60°, ergab. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1625s (C=N); 1605s (Arom.); 1580m; 1311s; 1150s; 1110m. - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8,65 (br.s, 1 H, H–C(1)); 6,32 (br.s, 2 H, H–C(5) und H–C(7)); 3,82 (s, 6 H, 2 OCH<sub>3</sub>); 3,9–3,5 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,9–2,5 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>). - MS.: 191/100 (M); 176/27; 163/8.

Das auf übliche Weise hergestellte Hydrochlorid schmolz bei 201–203° (Lit. [4]: 203–204°).

5. 6,8-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumjodid (**10**). Eine Lösung von 1,2 g (6,3 mmol) **3** und 0,8 ml (12,6 mmol) CH<sub>3</sub>I in 25 ml CH<sub>3</sub>CN wurde im Dunkeln während 16 Std. bei RT. stehen gelassen. Eindampfen und Umkristallisation des festen Rückstandes aus Aceton/Methanol/Äther ergab 1,8 g (86%) **10** als gelbe Nadeln, welche sich beim Erhitzen über 100° langsam zersetzen. - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz; CD<sub>3</sub>OD): 8,92 (br.s, 1 H, H–C(1)); 6,60 (br.s, 2 H, Arom.); 4,1–3,6 (m, 2 H, 2 H–C(3)); 3,95 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 3,2–3,0 (m, 2 H, 2 H–C(4)). - MS.: 206/23 (M–I); 191/11 (M–I, CH<sub>3</sub>); 114/16; 71/14; 69/14; 59/18; 58/27; 57/27; 55/17; 43/100; 42/11; 41/16.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>IINO<sub>2</sub> (333,17) Ber. C 43,26 H 4,84 N 4,20% Gef. C 43,82 H 5,33 N 4,09%

6. 6,8-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (**11·HCl**). Eine Lösung von 1,6 g (4,8 mmol) **10** in 20 ml Methanol wurde mit 0,37 g (9,6 mmol) NaBH<sub>4</sub> bei RT. versetzt, nach 2 Std.

eingedampft und mit Äther/Wasser aufgearbeitet. Die freie Base (**11**) [7] wurde als farbloses Öl erhalten. - IR. (Film): 1600  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz,  $\text{CCl}_4$ ): 6,10 (*s*, 2 H, Arom.); 3,69 (*s*, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,64 (*s*, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,27 (*br.s*, 2 H, 2 H-C(1)); 2,8-2,3 (*m*, 4 H, 2 H-C(3) und 2 H-C(4)); 2,35 (*s*, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ).

Das auf übliche Weise hergestellte Hydrochlorid ergab nach Umkristallisation aus Äther/Methanol 1,1 g (95%) **11 · HCl**, Smp. 201-202°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$  (243,74) Ber. C 59,13 H 7,44 N 5,75% Gef. C 58,74 H 7,51 N 5,91%

7. *6-Hydroxy-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (**12**). Eine Lösung von 0,54 g (2,2 mmol) **11 · HCl** in 2,5 ml 48proz. wässr. Bromwasserstoffsäure wurde im verschlossenen Kolben während 24 Std. bei 65° gehalten, wonach das DC. (Kieselgel: Aceton/Methanol/konz.  $\text{NH}_3$  92:8:0,1) einen einheitlichen mit dem Reaktant **11** nicht identischen Fleck aufwies. Das Gemisch wurde auf verd.  $\text{NH}_3$ -Lösung gegossen, mit  $\text{CHCl}_3$  (4 mal) ausgeschüttelt und die organische Phase getrocknet und eingedampft. Umkristallisation des festen Rückstandes aus Methanol/Äther ergab 0,305 g (71%) **12**, Smp. 200-202° (Lit. [7]: 201-203°). - Die in [7] noch nicht beschriebenen Spektraleigenschaften sind: IR. (KBr): 3500-3300w (OH); 1608s (Arom.). -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6,3-6,1 (*m*, 2 H, Arom.); 3,69 (*s*, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,38 (*br.s*, 2 H, 2 H-C(1)); 2,9-2,6 (*m*, 4 H, 2 H-C(3) und 2 H-C(4)); 2,40 (*s*, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ).

8. *8-Methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (**2**). Eine 55proz. Dispersion in Öl von NaH (45 mg, 1,03 mmol) wurde unter Argon 2mal mit trockenem Toluol gewaschen, in 5 ml trockenem Dimethoxyäthan suspendiert und unter Rühren mit einer Suspension von 193 mg (1 mmol) **12** in 5 ml Dimethoxyäthan tropfenweise versetzt. Nach beendeter  $\text{H}_2$ -Entwicklung (*ca.* 30 Min.) wurden 0,14 ml (0,96 mmol) Diäthyl-chlorphosphat zugegeben, das Gemisch 1 Std. bei RT. gerührt, dann eingedampft und mit Äther/Wasser versetzt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 10proz. NaOH-Lösung mit Wasser und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft: 321 mg (98%) *Diäthyl-(8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl)-phosphat* (**13**) als farbloses Öl. - IR. (Film): 1605s; 1280s (P=O); 1208 (P-O-Aryl); 1145 (P-O-Alkyl). -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz;  $\text{CCl}_4$ ): 6,5 (*br.s*, 2 H, Arom.); 4,14 und 4,01 (2 *qa*, *J* = 7 und 7, zusammen 4 H, 2  $\text{OCH}_2$ ); 3,72 (*s*, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,31 (*br. s*, 2 H, 2 H-C(1)); 3,0-2,3 (*m*, 4 H, 2 H-C(3) und 2 H-C(4)); 2,35 (*s*, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 1,32 (*t*, *J* = 7, 6 H, 2  $\text{CH}_2$ -C).

Dieser Ester wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

Zu 25 ml destilliertem, trockenem  $\text{NH}_3$  wurde unter starkem Rühren bei -78° eine Lösung von 321 mg (0,98 mmol) frisch hergestelltem **13** in 5 ml Dimethoxyäthan getropft. Nach Zugabe von kleinen Mengen Kalium bis zur bleibenden Blaufarbe (*ca.* 60 mg, 1,54 mmol) wurde 10 Min. bei -78° weitergerührt und dann mit festem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  versetzt. Das Gemisch wurde auf RT. aufgewärmt und mit Äther/Wasser aufgearbeitet. Eindampfen der getrockneten Ätherphase ergab 168 mg (95%) **2** als einheitliches farbloses Öl, identisch in DC., IR. und  $^1\text{H-NMR}$ . mit einem authentischen Präparat<sup>1)</sup>. Behandlung einer Probe dieser freien Base mit HCl in Äther lieferte das Hydrochlorid, Smp. 217-219° (Lit. [4]: 218-220°).

9. *8-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin* (**1**). Eine Suspension von 100 mg (0,56 mmol) **2** in 2 ml 48proz. wässr. Bromwasserstoffsäure wurde während 16 Std. unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen sorgfältig mit eiskalter 10proz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung basisch gemacht. Abfiltrieren und Trocknen des weissen Niederschlags ergab 85 mg (92%) reines **1**, Smp. 173-175° (Lit. [3]: 176°).

10. *N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)äthyl]-trifluoracetamid* (**9**). Zu einer Mischung von 5 g (0,027 mol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)äthylamin, 20 g (0,189 mol) wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und 100 ml trockenem Äther wurde unter Kühlung und starkem Rühren 10 ml (0,07 mol)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  getropft. Nach 1 weiteren Std. bei RT. wurde auf Eis/ $\text{CHCl}_3$  gegossen und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Eindampfen der getrockneten organischen Phase lieferte 3 g (39%) **9**, Smp. 87-88° (Äther). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3425w (NH); 1725 (Amid I); 1519m (Amid II). -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7,1-6,2 (*m*, 4 H, 3 arom. H und NH); 3,91 (*s*, 6 H, 2  $\text{OCH}_3$ ); 3,9-3,4 (*m*, 2 H, 2 H-C(1)); 2,85 (*t*, *J* = 7, 2 H, 2 H-C(2)). - MS.: 277/27 (*M*); 165/9; 164/48 (*M* -  $\text{NHCOCF}_3$ , H); 152/17; 151/100; 149/10; 107/12.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$  (277,25) Ber. C 51,98 H 5,09% Gef. C 52,02 H 5,33%

<sup>1)</sup> Wir danken der Firma *Hoffmann-La Roche* für das Vergleichspräparat.

11. N-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)äthyl]-trifluoacetamid (**8**). Zu einer Mischung von 1,3 g (0,006 mol) 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)äthylamin [11], 4,8 g (0,045 mol) wasserfreiem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 20 ml trockenem Äther wurde unter Kühlung und starkem Rühren 4,3 ml (0,03 mol) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O getropft. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisation aus kaltem Äther resultierten 1,32 g (70%) **8**, Smp. 90–91°. – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3440<sub>m</sub> (NH); 1730<sub>s</sub> (Amid); 1595<sub>s</sub> (Arom.); 1545<sub>w</sub> (Amid). – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,9–6,4 (br.m, 1 H, NH); 6,46 (s, 2 H, Arom.); 3,89 (s, 9 H, 3 OCH<sub>3</sub>); 3,8–3,4 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2,85 (t, J=7, 2 H, CH<sub>2</sub>). – MS.: 307/40 (M); 194/83 (M–NHCOCF<sub>3</sub>, H); 181/100; 179/19.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (307,27) Ber. C 50,81 H 5,25% Gef. C 50,77 H 5,28%

12. Behandlung von **8** bzw. **9** mit Vilsmeier-Reagens. a) Analog zu Kap. 3 wurde **8** bzw. **9** mit POCl<sub>3</sub> in DMF versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde in beiden Fällen das eingesetzte Reaktant quantitativ zurückgewonnen. – b) Ähnliche Versuche bei 105° während 4 Std. ergaben neben Reaktant nur zersetztes Material.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Shamma 'The Isoquinoline Alkaloids' Organic Chemistry. A Series of monographs, Volume 25. Academic Press 1972.
- [2] R. A. Robinson, J. Amer. chem. Soc. 69, 1944 (1947).
- [3] F. Schenker, R. A. Schmidt, T. Williams & A. Brossi, J. heterocycl. Chemistry 8, 665 (1971); M. Okamoto, Chem. pharm. Bull. 15, 168 (1967).
- [4] A. Brossi & S. Teitel, Helv. 53, 1779 (1970).
- [5] A. S. Bailey, D. H. Bates, H. R. Ing & M. A. Warne, J. chem. Soc. 1952, 4534; C. Djerassi, F. X. Markley & R. Ehrlich, J. org. Chemistry 21, 975 (1956); F. Benington, R. D. Morin, L. C. Clark & R. P. Fox, J. org. Chemistry 23, 1979 (1958); J. R. Merchant & M. S. Khan, J. Indian chem. Soc. 39, 227 (1962); Y. Inubushi, K. Nomura & M. Miyawaki, Yakugaku Zasshi 83, 293 (1963); Chem. Abstr. 59, 5211 (1963); R. Adams, S. Mackenzie Jr. & S. Loewe, J. Amer. chem. Soc. 70, 664 (1948).
- [6] A. Vilsmeier & A. Haack, Chem. Ber. 60B, 119 (1927); E. Campaigne & W. L. Archer, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 331 (1963).
- [7] D. B. Clayson, J. chem. Soc. 1949, 2016.
- [8] G. W. Kenner & N. R. Williams, J. chem. Soc. 1955, 522; S. W. Pelleiter & D. M. Locke, J. org. Chemistry 23, 131 (1958).
- [9] R. A. Rossi & J. F. Bunnett, J. org. Chemistry 38, 2314 (1973).
- [10] M. Karpf & A. S. Dreiding, Helv. 58, 2409 (1975).
- [11] E. Späth, Mh. Chem. 40, 129 (1919); A. Dornow & G. Petsch, Arch. Pharmaz. 285, 323 (1952).