

SYNTHESE VON [2'-¹⁴C] 8-METHOXYPSORALEN

H. Zipp, A. Zimmer und F.W. Koss
Unter Mitarbeit von H. Switek
Abteilung Biochemie der Dr. Karl Thomae GmbH
7950 Biberach a. d. Riss, Deutschland

ZUSAMMENFASSUNG

Die Synthese von ¹⁴C-Ring-markiertem 8-Methoxy-psoralen (MELADININE) wird beschrieben. Auf die säulen-chromatographische Reinigung der einzelnen Produkte sowie auf die radiodünnschichtchromatographische Reinheit und Identitätskontrolle besonders des Endproduktes wird eingegangen. Ausgehend von (2-¹⁴C)-Chloressigsäure und Pyrogallol werden 860 mg (4 mmol) (2'-¹⁴C)-8-Methoxypsoralen mit einer spezifischen Radioaktivität von 1,3 mCi/mmol, [6,0 µCi/mg; 2,2 x 10⁵ Bq/mg] in einer 8-Stufen-Synthese hergestellt. Die Ausbeute, präparativ und radiochemisch, beträgt 16 % d. Th.

Key Words: 8-Methoxypsoralen, Kohlenstoff-14, Ringmarkierung

SUMMARY

The synthesis, the purification as well as checks for purity and identity of [2'-¹⁴C] 8-methoxy-psoralen are described.

Starting with [2-¹⁴C] chloroacetic acid and pyrogallol the [2'-¹⁴C] 8-methoxy-psoralen was prepared in an eight step synthesis.

The over-all yield, preparatively as well as radioactively was 16 % of the theoretical amount. According to the preparation described, 860 mg (4 mmole) of [2'-¹⁴C]8-methoxy-psoralen with a specific radioactivity of 1.3 mCi/mmol, [6.0 µCi/mg; 2.2 x 10⁵ Bq/mg] were obtained.

EINLEITUNG

Der Naturstoff 8-Methoxypsoralen (8-MOP) ist ein lineares Furocumarin. Es wird durch Extraktion aus Pflanzenmaterial gewonnen. Die photosensibilisierende Wirkung auf die Haut ist seit dem Altertum bekannt.

Erste Berichte über die Isolierung aus den Fruchtschalen von *Fagara xanthoxyloides* wurden von H. Thoms (1) und H. Priess (2) veröffentlicht, die Struktur der Verbindung wurde von H. Thoms (3) beschrieben. Nach dem Ring Index, 2nd Ed. von 1960, ist die genaue Bezeichnung: 9-Methoxy-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-on. In der Literatur wird die Substanz auch als 9-Methoxypsoralen (9-MOP), nach dem unsubstituierten Furocumarin Psoralen (4) oder aber 8-Methoxypsoralen bezeichnet (5). Abb. 1 verdeutlicht die unterschiedliche zählweise an der Furocumarin-Struktur:

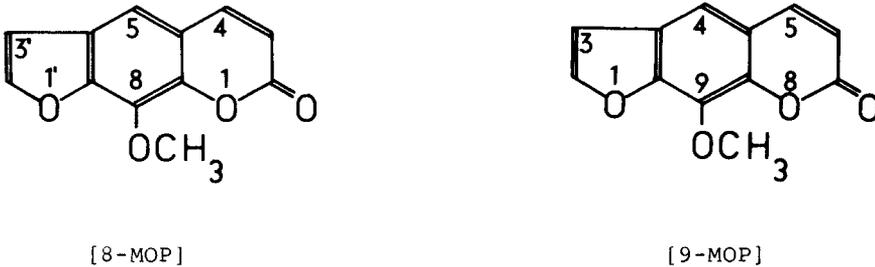


Abb.1. Zählweisen an der Furocumarin-Struktur.

1947 wurde von J. R. Fahmy und H. Abu-Shady (6) aus dem Samen der ägyptischen Pflanze *Ammi majus* eine Verbindung isoliert, die unter dem Namen Ammoidin in der Literatur beschrieben wurde. Nachfolgende Untersuchungen (7, 8) zeigten ihre Identität mit 8-MOP.

Außer in *Fagara xanthoxyloides* wurde 8-MOP auch in anderen Pflanzen nachgewiesen (9-12), sowie in Früchten (13-15) und Pflanzenölen (36-39) gefunden. In *Ammi majus* (6) kommen neben 8-Methoxypsoralen eine Reihe weiterer Furocumarine in unterschiedlichen Mengen vor (16-21). Der Anteil an 8-MOP im biologischen Material liegt unter 1 %. Über die Synthese neuer, synthetischer Psoralenderivate berichtete kürzlich S. T. Isaacs et al. (22).

ÜBERSICHT

Für die in der Literatur beschriebenen Synthesen von 8-MOP (IX) wird als Ausgangsmaterial Pyrogallol (I) eingesetzt (23-25, 33). Ein anderer Syntheseweg benutzt als Ausgangsmaterial ebenfalls Pyrogallol (12, 21, 26, 27, 28, 30) oder Resorcin (12, 28).

Bei der im experimentellen Teil beschriebenen Radio-Synthese wird als Ausgangsmaterial I eingesetzt, da für die erste Stufe zum -Chlorgall-acetophenon (II) [2-¹⁴C] Chloressigsäure (oder auch [1-¹⁴C] Chloressigsäure) eingesetzt werden können. Die radioaktive [2-¹⁴C] Chloressigsäure läßt sich aus dem entsprechenden Natriumacetat (Fa. NEN, Boston, Mass., USA) auf einfache Weise und in guter Ausbeute herstellen (31, 32). Die Markierung erfolgt dann in der Position 2' (vgl. Abb.1).

Die in der Literatur (23, 25) beschriebene Umsetzung von I mit Chloressigsäure in Gegenwart von Phosphoroxichlorid war für uns nicht brauchbar, da nur niedrige Ausbeuten erhalten wurden. Die in der zitierten Literatur angegebenen Werte von 40 - 50 % der Theorie wurden nur in Ausnahmefällen erreicht. Bei zahlreichen nichtradioaktiven Ansätzen lagen die Ergebnisse zwischen 15 und 20 % der Theorie. Unter den von Buu-Hoy (33) angegebenen Reaktionsbedingungen werden in Anwesenheit von Bortrifluorid befriedigende Ergebnisse erhalten. Die Ausbeuten liegen im Mittel über 70 % der Theorie. Die Verwendung von Reaktionsgefäßen, die mit Teflon ausgekleidet sind, oder Teflon-Kölbchen erwies sich dabei als zweckmäßig.

Bei der Herstellung von III erhält man eine Ausbeute von 90 % der Theorie (34, 35). Die von E. Späth und M. Pailer (23) beschriebene Umsetzung von III nach IV zum 6,7-Dihydroxy-cumaran und die anschließende Pechmann-Reaktion (26, 28, 29) von VI mit Äpfelsäure zu X verläuft mit sehr schlechten Ausbeuten. Sie sind damit für die Radiosynthese nicht brauchbar. Verbindung III kann jedoch mit gutem Erfolg nach IV überführt werden (35) und liefert in fast 90%iger Ausbeute das Diacetat V (35). Nach Chatterjee et al. (25) wurde anschließend versucht das 2,3,5,6-Tetrahydroxanthotoxol (VII) direkt zu erhalten. Bei den (nichtradioaktiven) Vorversuchen erwies sich jedoch dieser Weg als nicht gangbar, vielmehr konnte gezeigt werden, daß nach dem Verseifen von V zu VI mit Natriumcarbonat eine Ausbeute von 90 %

zu erhalten ist, wobei die nachfolgende Umsetzung mit

Acrylnitril und Zinkchlorid/Salzsäure in 90 %iger Ausbeute zu VII führt (25). Ausgehend vom Tetrahydroxanthotoxol (VII) kann das Endprodukt IX auf zwei Wegen erhalten werden. Der Versuch, die Tetrahydroverbindung (VII) mit Palladium auf Kohle gemäß den Angaben von Chatterjee (25) zum Xanthotoxol (XI) zu dehydrieren verläuft mit schlechten Ausbeuten. Aus diesem Grund wird VII mit Diazomethan zum 2,3,4,5-Tetrahydroxanthotoxin (VIII) methyliert, was mit etwa 90%iger Ausbeute zu erreichen ist. Die nachfolgende Dehydrierung zu IX erreicht eine Ausbeute von 41-51 % der Theorie.

Außer in der Arbeit von N. J. de Souza et al. (21), sowie T.R. Seshadri et al. (12), wird über die Gesamtausbeute der Synthese nichts berichtet. Der von de Souza et al. beschriebene Syntheseweg, ausgehend von 7-Allyloxy-8-methoxycumarin, erreicht 13 % Gesamtausbeute, während sich aus der Veröffentlichung von Seshadri et al. (12) eine Ausbeute von 15 % der Theorie errechnet.

Bei der hier beschriebenen Synthese werden über alle 8 Stufen 15-17 % der Theorie in Bezug auf Chloressigsäure erreicht, berechnet auf das eingesetzte Pyrogallol liegt die Gesamtausbeute bei 12,5 %. An Hand von inaktiven Versuchen konnte gezeigt werden, daß Pyrogallol und Chloressigsäure im Verhältnis 1:1 eingesetzt, Ausbeuten um 70 - 75 % der Theorie liefern. Bei radioaktiven Versuchen ist es zweckmäßig, den nichtradioaktiven Reaktionspartner im Überschuß einzusetzen.

Einsatz an Pyrogallol:

2565 mg (20,3 mMol),

Einsatz an [2-¹⁴C] Chloressigsäure:

1537 mg (16,3 mMol) mit 32 mCi Gesamtradioaktivität,

Ausbeute an 8-MOP: 860 mg rein (4,0 mMol)

Ausbeute an Radioaktivität: 16 % der Theorie.

Vergleich der Ausbeuten		
	Literatur	Gefunden
Substanz II	55 %, 42 %	72 %
Substanz III	90 %, 67 %	82 %
Substanz IV	86 %	84 %
Substanz V	87 %	87 %
Substanz VI	39 %, 51 % (aus III)	89 %
Substanz VII	66 %	90 %
Substanz VIII	84 %	90 %
Substanz IX	45 %, 37 %, 13 %	51 %
Gesamtausbeuten:	3,6 %, 2,2 %, 1,4 %	15,8 %

EXPERIMENTELLER TEIL

[¹⁴C] -Chlorgallacetophenon II (4, 24, 25, 34, 35)

1537 mg (16,3 mMol) [¹⁴C] Chloressigsäure, werden mit 2565 mg (20,3 mMol) Pyrogallol in einem Reaktionsgefäß aus Teflon gut gemischt und dann auf einem Heiz-Magnetruhrer in einem Ölbad auf 120° C erhitzt. Nach etwa 5 Minuten wird unter gutem Rühren Bortrifluorid eingeleitet, wobei die Schmelze schnell rot wird. Man läßt dann die Badtemperatur auf 70° C absinken und rührt bei dieser Temperatur unter ständigem Einleiten von Bortrifluorid 3 Stunden weiter. Danach wird abgekühlt und der festgewordene Gefäßinhalt in heißem Wasser aufgenommen. Nach dem Abkühlen wird mit Essigester extrahiert und das Lösungsmittel nach dem Filtrieren im Vakuum eingengt.

Der Rückstand wird aus 100 ml Wasser kristallisiert und liefert eine Ausbeute von 2039 mg reines [¹⁴C] II (10,1 mMol), das sind 62 % der Theorie bezogen auf Chloressigsäure. Die Mutterlauge wird auf ein Volumen von 50 ml eingengt, wobei weitere 339 mg [¹⁴C] II (1,7 mMol) kristallisieren. Zusammen werden 2378 mg [¹⁴C] II (11,7 mMol), das sind 72 % der Theorie, bezogen auf Chloressigsäure, erhalten.

Die Reinheit von [¹⁴C] II wird auf Dünnschichtplatten (Fa. MERCK, Fertigplatte KG 60, Schichtdicke F₂₅₄) im Fließmittel, Chloroform + Methanol (8 : 2, v/v) überprüft.

[¹⁴C] 6,7-Dihydroxy-cumaran-3-on III (34, 35)

2378 mg (11,7 mMol) [¹⁴C] -Chlorgallacetophenon (II) werden in 150 ml Wasser aufgenommen und mit 5 g (50 mMol) Calciumcarbonat versetzt. Dann wird 4,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch überprüft. Man filtriert noch heiß ab, säuert das klare Filtrat mit 3 ml Eisessig an und engt auf ein Volumen von ca. 50 ml im Vakuum ein. Nach Kühlen über Nacht bei 4° C wird der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 918 mg [¹⁴C] III.

Aus der Mutterlauge werden durch nochmaliges Erhitzen mit Calciumcarbonat, wie oben beschrieben, weitere 642 mg [¹⁴C] III erhalten. Gesamtausbeute: 1560 mg [¹⁴C] III (9,4 mMol) [82 % der Theorie]. DC (1:1 v/v) im Fließmittel Benzol + Essigester.

[¹⁴C] 3, 6, 7-Triacetoxycumaron IV (35)

1483 mg [¹⁴C] III (8,9 mMol) werden in einen 100 ml fassenden Rundkolben überführt und in 6,2 ml Essigsäureanhydrid suspendiert. Anschließend fügt man 2,4 ml reines, trockenes Pyridin zu und rührt bei Zimmertemperatur 15 Stunden. Das gelbbraune Reaktionsgemisch wird danach in 40 g Eiswasser eingegossen, wobei die anfangs entstandenen Öltröpfchen nach kurzer Zeit kristallisieren. Nach dem Absaugen wird bei 70° C im Vakuum getrocknet. Auswaage: 2539 mg [¹⁴C] IV (8,7 mMol) roh.

Beim Umkristallisieren aus 25 ml Ethanol + Wasser (1 : 1, v/v) werden beim langsamen Auskristallisieren gelbbraune Nadeln erhalten. Ausbeute: 2047 mg [¹⁴C] IV (7,0 mMol).

Die Mutterlauge enthält noch erhebliche Mengen [¹⁴C] IV, die mittels Säulenchromatographie (Fa. MERCK KG 60, Korngröße 0,04-0,06 mm) isoliert werden.

Mobile Phase: Benzol + Essigester (1:1, v/v).

Auswaage: 130 mg [¹⁴C] IV (0,44 mMol).

Gesamtausbeute an reinem [¹⁴C] IV: 2177 mg (7,5 mMol) [84 % der Theorie]. DC im Fließmittel Benzol + Essigester (1:1 v/v).

[¹⁴C] 6,7-Diacetoxy-cumaran V (35)

2177 mg [¹⁴C] IV (7,5 mMol) löst man in 8 ml Eisessig und versetzt mit 590 mg Palladium/Aktivkohle (10%ig). Unter Rühren wird bei einer Temperatur von 65° C unter Atmosphärendruck hydriert. Die theoretische Menge an Wasserstoff ist nach etwa 2 Stunden aufgenommen, worauf der Katalysator abgesaugt und das klare Filtrat im Vakuum am Rotationsverdampfer eingeengt wird. Um den Eisessig restlos zu entfernen, wird zweimal in jeweils 20 ml Toluol aufgenommen und erneut eingeengt. Als Rohprodukt werden 1943 mg [¹⁴C] V (8,22 mMol) erhalten.

Nach dem Umkristallisieren aus 10 ml Ethanol + Wasser (1:1, v/v) werden nach 2-tägigem Stehen 1442 mg [¹⁴C] V (6,10 mMol) oder 82 % der Theorie erhalten. Aus der Mutterlauge gewinnt man nach Säulenchromatographie an Kieselgel (50 g KG 60, Korngröße 0,04 - 0,06 mm) im Fließmittelgemisch Benzol + Essigester (4 : 1, v/v) weiteres Material und steigert so die Ausbeute auf 1527 mg [¹⁴C] V (6,5 mMol) [87 % der Theorie].

DC im Fließmittel Benzol + Essigester (1:1 v/v) nach Verseifen von [¹⁴C] V in wäßriger Natriumcarbonat-Lösung.

[¹⁴C] 6,7-Dihydroxy-cumaran VI (23, 24)

1527 mg [¹⁴C] V (6,5 mMol) werden mit 1546 mg nichtradioaktivem V verdünnt und die so erhaltenen 3070 mg [¹⁴C] V (12,9 mMol) in 54 ml reinem Methanol gelöst. Nach dem Erwärmen auf 60° C wird unter Rühren mit 1378 mg (ca. 13 mMol) Natriumcarbonat, gelöst in 17 ml Wasser, versetzt und nach etwa 3 Minuten Rühren in 270 ml Wasser eingegossen. Durch Zugabe von Eisessig wird auf pH 4-5 angesäuert und mit Essigester extrahiert. Nach dem Waschen der organischen Phase mit Wasser wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt.

Rohausbeute: 1764 mg [¹⁴C] VI (11,6 mMol) [89 % der Theorie].

DC im Fließmittel Benzol + Essigester (1:1 v/v).

[¹⁴C] 2, 3, 5, 6-Tetrahydro-xanthotoxol VII (25)

1764 mg [¹⁴C] VI (11,6 mMol) werden unter Eiskühlung mit 5,3 ml Acrylnitril (80 mMol) in Gegenwart von 880 mg (6,5 mMol) Zinkchlorid, wfr., versetzt und dann 3 Stunden lang Chlorwasserstoffgas unter dauernder Eiskühlung durchgeleitet. Anschließend wird abgesaugt und das Filtrat in 65 ml Wasser eingegossen. Nach kurzer Zeit wird das sich abscheidende, gelbliche Öl fest, löst sich aber bei leichtem Erwärmen wieder auf. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt, das Lösungsmittel abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach dem Filtrieren und Einengen im Vakuum erhält man eine Ausbeute von 2157 mg [¹⁴C] VII (10,5 mMol) [90 % der Theorie].
DC im Fließmittel Benzol + Essigester (12:8 v/v).

[¹⁴C] 2, 3, 5, 6-Tetrahydro-xanthotoxin VIII (25)

Auf bekannte Weise (46) wird aus 10,8 g (0,05 Mol) N-Methyl-N-nitroso-p-toluolsulfonamid in Ether eine Lösung von Diazomethan hergestellt und innerhalb von 4 Stunden unter Rühren in eine Lösung von 2157 mg [¹⁴C] VII (10,5 mMol) in wenig Ether eingetropft. Die Umsetzung wird mittels DC [Benzol + Essigester (3:1, v/v)] kontrolliert. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird eine Rohausbeute von 2451 mg [¹⁴C] VII erhalten, die an 300 g Kieselgel (0,04 - 0,06 mm) im oben erwähnten Fließmittelgemisch Benzol + Essigester (3 : 1, v/v) gereinigt wird. Ausbeute: 2069 mg [¹⁴C] VIII (9,4 mMol) oder 90 % der Theorie.

[¹⁴C] 8-Methoxy-psoralen IX (23 - 25)

1724 mg [¹⁴C] VIII (7,8 mMol) werden in 50 ml Diphenylether gelöst und mit 3,6 g Palladium auf Kohle (10%ig) 40 Minuten auf 270° C unter Rühren erhitzt (Badtemperatur). Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch (Abb. 2, Bahn 1) an 800 g Kieselgel (0,04 bis 0,06 mm) mit Benzol als Laufmittel vorgereinigt, wobei der Diphenylether entfernt wird (Abb. 2 Bahn 2). Das auf der Säule verbliebene [¹⁴C] IX wird danach mit Toluol + Essigester (80 : 20, v/v) eluiert. Zur endgültigen Reinigung wird an 600 g Kieselgel (KG 60; 0,04 - 0,06 mm) im Fließmittel Methylenchlorid (Abb. 2, Bahn 3), gefolgt von Toluol + Essigester (80 : 20, v/v) chromatographiert. Ausbeute: 860 mg [¹⁴C] IX (4,0 mMol) [51,1 % der Theorie]. (Abb. 2, Bahn 4 zeigt die vereinigten Fraktionen, Bahn 5 die inaktive Vergleichssubstanz.

Fließmittel: Toluol + Essigester [80:20 v/v]. Detektion: UV 254 und 366 nm).

IDENTITÄT, REINHEITSPRÜFUNG UND AKTIVITÄTSBESTIMMUNG

Zu Vergleichszwecken stand reines, inaktives 8-Methoxy-psoralen zur Verfügung.

1. Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkt [¹⁴C] IX: 147° C (unkorr.)
 Inaktive Referenzsubstanz: 147° C (unkorr.)
 Mischschmelzpunkt: keine Depression

2. IR-Spektren und MS-Spektren entsprechen.

3. Dünnschichtchromatographie

Träger: Kieselgel-Fertigplatten (MERCK) KG 60 F₂₅₄
 Fließmittel 1: Methylenchlorid + Aceton (9:0,5 v/v): R_f 0,8
 Fließmittel 2: Benzol + Aceton (9:1 v/v): R_f 0,7
 Fließmittel 3: Toluol + Essigester (8:2 v/v): R_f 0,5
 Detektion: UV 254 und 366 nm, Jodspray

4. Spezifische Radioaktivität

1,3 mCi/mMol, 6 µCi/mg, 2,2 x 10⁵ Bq/mg.

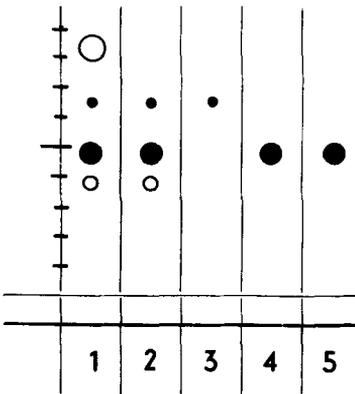
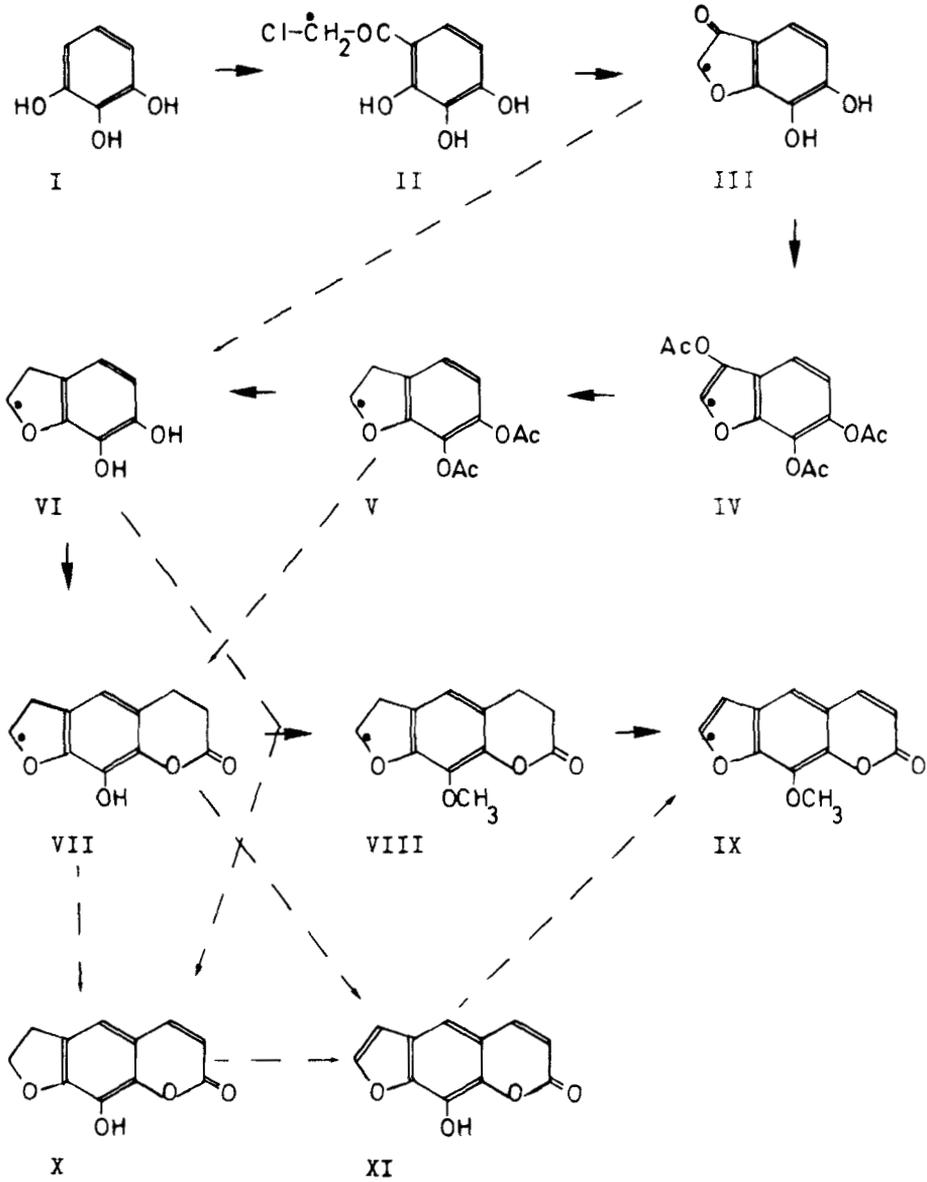


Abb. 2:

Abb. 3:

REAKTIONSSCHEMA



LITERATUR

1. H. Thoms, Chem. Ztg. 34: 1279 (1910)
2. H. Priess, Ber.dtsch.Pharmaz.Ges. 21: 267 (1911)
3. H. Thoms und H. Preis, Ber. dtsch. chem. Ges. 44:
3325 (1911)
4. E. Späth und M. Pailer, Ber.dtsch.chem.Ges. 69: 1087 (1936)
5. S.M. Sethna et al., Chem. Rev. 36: 1 (1945)
6. J.R. Fahmy und H.A. Shady, Quart. J. Pharm. and Pharmacol.
20: 281 (1947)
7. A. Schönberg und A. Sina, Nature 161: 481 (1948)
8. J.R. Fahmy und H.A. Shady, Quart. J. Pharm. and Pharmacol.
21: 499 (1948)
9. A. Mustafa, The Chemistry of Heterocycl. Compds. 23:
29 (1967) Interscience
10. V.G. Kreier, Zh. Prikl. Khim. 36: 2517 (1963);
C.A. 60: 7870 g (1964)
11. G. Rodighiero und C. Antonello, Ann.Chim. (Rome) 46:
960 (1956)
12. T.R. Seshadri und M.S. Sood, Indian J.Chem. 1: 291 (1963)
13. A.G. Gonzales und R.E. Reyes, Anales Real Soc. Esp.
Fis. Quim (Madrid) Ser. B 59: 649 (1963);
C.A. 60: 11842 c (1964)
14. J.A.K. Quartey, Indian J. Appl. Chem. 26: 17 (1963)
15. N.P. Maksyutina, Zhur. Obshchei Khim. 31:
1386 (1961); C. A. 55: 23516 g (1961)23.
16. B.A. Krivut und M.E. Perelson, Khim.-Farm. Zh 1: 46 (1967);
C.A. 67: 76 348 x (1967)
17. S.J. Balbaa, S.H. Hilal und M.Y. Haggag, PLanta Med.
22: 209 (1972), C.A. 77: 161 692 (1972)
18. E. Tarpo, O. Cots und M. Gheorghiu, Farmacia (Bukarest)
15 (8): 493 (1967), C.A. 67: 102 702 f (1967)
19. K.P. Tomenko, Rast. Resuv. 8(2): 217 (1972);
C.A. 77: 47 270 t (1972)
20. J. Trojanck, J. Hodkova und Z. Cekan, Planta Med. 9:
200 (1961)
21. N.J. de Souza, P.V. Nayak und E. Seico, J. Heterocycl.
Chemistry 3: 42 (1966)
22. S.T. Isaacs, C.J. Shen, J.E. Hearst und H. Rapoport,
Biochemistry 16: 1058 (1977)
23. E. Späth, Ber.dtsch.chem.Ges. 69: 767 (1936)
24. C. Lagercrantz, Acta chem. Scand. 10: 647 (1956)

25. D.K. Chatterjee und K. Sen, *Tetrahedron Lett.* 59:
5223 (1969)
26. G. Rodighero und C. Antonelle, *Ann. Chim. (Rome)* 46:
960 (1956)
27. E. Späth und H. Schmid, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 74: 193 (1941)
28. H. Pechmann, *ibid.* 17: 929 (1884)
S. Sethna, *Organ. Reactions* Vol. 7;
Houben-Weyl, VI/2: 645 (1963)
29. E.C. Esse und B.E. Cristensen, *J. Org. Chem.* 25: 1565 (1960)
30. L. Gattermann und M. Köbner, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 32:
288 (1899)
31. A. Murray und D.L. Williams, *Org. Synth. with Isotopes*
Vol. I: 330 (1958)
32. R. Ostwald, *J. Biol. Chem.* 173: 207 (1948)
33. N.G. Ph. Buu-Hoy und J. Seailles, *J. Org. Chem.* 20:
606 (1955)
34. W. Feuerstein und K. Brass, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 37:
817 (1904)
35. J.S.H. Davies und T.J. Deegan, *J. Chem. Soc.* 1950: 3202
36. G. Rodighero, G. Caporale und G. Albiero, *Gazz. chim. ital.*
84: 874 (1954)
37. G. Kuznetsova, *C.A.* 50: 15743 (1956)
38. J.M.V. Lobo, J.M.V. Sanchez und C. Fuertes, *C.A.* 53:
17247 (1959)
39. K. Harta und M.J. Kozawa, *J.pharm.Soc.Jap.* 81: 1647 (1961)